

Timo Völker

**Metallkatalysierte chemische Aktivierung
für medizinische und biologische Anwendungen**

Dissertation

Metallkatalysierte chemische Aktivierung für medizinische und biologische Anwendungen

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

dem Fachbereich Chemie
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Timo Völker, M. Sc.
aus Kassel

Marburg (Lahn) 2017

Die vorliegende Dissertation entstand in der Zeit von Februar 2014 bis Dezember 2017 am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg in der Arbeitsgruppe und unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. Eric Meggers.

Vom Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg (Hochschulkennziffer 1180) als Dissertation angenommen am _____

Erstgutachter: Herr Prof. Dr. Eric Meggers

Zweitgutachter: Frau Prof. Dr. Stefanie Dehnen

Tag der mündlichen Prüfung: 31. Januar 2018

Do not go where the path may lead,
go instead where there is no path
and leave a trail.

Ralph Waldo Emerson, 1803–1882

- Für Kassiopeia -

Abstract

In chemical biology, there is a large demand for molecular tools that allow a measurement or manipulation of biological systems. Such technologies can help to understand biochemical processes of living organisms as well as to develop medical therapies or methods for biotechnology. Recently, bond-breaking reactions were added to this chemical biology toolbox, in addition to the well established bond-forming ligation reactions like the click-reaction. A protecting group can be removed as a consequence of a bond cleavage (uncaging), restoring thereby the original compound and its initial biological/chemical/physical activity. For some time, these uncaging reactions were limited to photoreactive groups. In more recent work it was shown that it is possible to perform such an activation reaction not just with the aid of light but also with molecular actors in a so called chemical activation. In the course of this uncaging the bond cleavage can occur either in a stoichiometric way with organic molecules or catalytically with a metal complex. For such a bioorthogonal, catalytic uncaging reaction the group of E. Meggers has been developing potent catalyst-substrate-pairs consisting of ruthenium complexes and alloc-protected amines since 2006.

In the beginning of the dissertation at hand, it is discussed how the catalytic efficiency of the ruthenium complexes developed by E. Meggers could be further optimized through ligand modifications. The new complexes of the type $[\text{CpRu}(\text{R-HQ})(\text{allyl})]\text{PF}_6$ ($\text{HQ} = 8\text{-Hydroxyquinolate}$) and especially the 5-methyl ester derivative showed the highest efficiency in the uncaging of alloc-protected amine substrates. As a result, a 7-fold greater turnover number and a 3-fold increase in the turnover frequency was achieved under biologically relevant conditions. The 5-methyl ester complex is not just the most productive but also with a rate constant k_2 of $580 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ the fastest metal catalyst for chemical activation. The complex reached a high activity not only in aqueous solution but also in blood serum and in human cell cultures. Besides different fluorophores the anti-cancer drug doxorubicin was also uncaged, resulting in a 10-fold reduction of cellular viability. For the optimization of the catalytic efficiency and bioorthogonality not just the ligand scaffold was modified but also selected complexes were implemented into macrostructures like proteins, nanoparticles or the cellular lipid membrane. In addition, the development of stimulus responsive complexes is presented at the end of this work. On the one hand, a photoreactive complex is described which is inactive under physiological conditions and only under exposure to light is able to turn over substrates. On the other hand, the concept of a complex is discussed that can be switched by the proton concentration, resulting for example in the possibility to measure the pH value of biological systems.

Kurzzusammenfassung

In der chemischen Biologie gibt es eine große Nachfrage nach molekularen Werkzeugen, die Messungen oder Manipulationen von biologischen Systemen ermöglichen. Solche Technologien können dabei helfen die biochemischen Prozesse von Lebewesen besser zu verstehen sowie Therapien für die Humanmedizin oder Methoden für die Biotechnologie zu entwickeln. Zu diesem Werkzeugkasten der chemischen Biologie wurden vor kurzem, zusätzlich zu den etablierten bindungsknüpfenden Ligationsreaktionen wie der Klick-Reaktion, bindungsbrechende Reaktionen hinzugefügt. Infolge eines Bindungsbruchs können Schutzgruppen von Molekülen entfernt werden (Eng.: *uncaging*) und dadurch die ursprüngliche Verbindung sowie deren initiale biologische/chemische/physikalische Aktivität wieder hergestellt werden. Solche Aktivierungsreaktionen beschränkten sich einige Zeit auf photosensitive Gruppen. In neueren Arbeiten wurde gezeigt, dass diese Aktivierung nicht nur mit Hilfe von Licht möglich ist, sondern auch mit molekularen Aktivatoren in einer sogenannten chemischen Aktivierung. Dabei kann der Bindungsbruch stöchiometrisch mit organischen Molekülen oder aber auch katalytisch mit Metallkomplexen durchgeführt werden. Für eine solche bioorthogonale, katalytische Aktivierung entwickelt die Arbeitsgruppe von E. Meggers seit 2006 potente Katalysator-Substrat-Paare bestehend aus Ruthenium-Komplexen und Alloc-geschützten Aminen.

In der vorliegenden Dissertation wird zu Beginn beschrieben, wie die katalytische Effizienz der von E. Meggers entwickelten Ruthenium-Komplexe durch Ligandenmodifikationen weiter optimiert werden konnte. Die neuen Komplexe des Typs $[\text{CpRu}(\text{R-HQ})(\text{Allyl})]\text{PF}_6$ ($\text{HQ} = 8\text{-Hydroxychinolinat}$) und speziell das 5-Methylester-Derivat zeigten die größte Effizienz in der Aktivierung Alloc-geschützter Amin-Substrate, sodass unter biologisch relevanten Bedingungen eine siebenfach größere Produktivität sowie eine dreifach gesteigerte Wechselzahl erreicht werden konnte. Der 5-Methylester-Komplex ist damit sowohl der produktivste, als auch mit einer Geschwindigkeitskonstante k_2 von $580 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ der schnellste bioorthogonale Metallkatalysator für chemische Aktivierungsreaktionen. Der Komplex erreichte nicht nur in wässriger Lösung eine hohe Aktivität, sondern auch in Blutserum und in menschlichen Zellkulturen. Neben verschiedenen Fluorophoren wurde zudem das Krebsmedikament Doxorubicin aktiviert und als Folge ein 10-fach effizienteres Zellsterben beobachtet. Zur Optimierung der katalytischen Effizienz und Bioorthogonalität wurden neben der Modifikation des Ligandengerüsts auch ausgewählte Komplexe in Makrostrukturen wie Proteine, Nanopartikel oder die zelluläre Lipidmembran eingebunden. Abschließend wird in dieser Arbeit die Entwicklung von reizsensitiven Katalysatoren vorgestellt. Dazu wird einerseits ein photosensitiver Komplex beschrieben, der unter physiologischen Bedingungen inaktiv ist und erst nach Lichteinwirkung Substrate umsetzt. Andererseits wird das Konzept eines Komplexes diskutiert, der durch die Protonenkonzentration geschaltet werden kann, sodass unter anderem die Messung des pH-Wertes in biologischen Systemen möglich wird.

Publikationsliste

Teile dieser Arbeit wurden in Fachzeitschriften in Form von *peer-review* Artikeln veröffentlicht oder auf Konferenzen in Form von Vorträgen, Kurzvorträgen sowie Postern präsentiert.

Übersichtsartikel

- T. Völker und E. Meggers, *Current Opinion in Chemical Biology* **2015**, *25*, 48–54

Zuschriften

- T. Völker und E. Meggers, *ChemBioChem* **2017**, *18*, 1083–1086
- T. Völker, F. Dempwolff, P. L. Graumann und E. Meggers, *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53*, 10536–10540
- T. Völker, F. Dempwolff, P. L. Graumann und E. Meggers, *Angewandte Chemie* **2014**, *126*, 10705–10710

Vorträge

- Pacific Basin Societies (Pacifichem) in Honolulu (USA), Topic Area: Bioorthogonal Chemistry - Tools and Applications in Chemical Biology, 15. – 20. Dezember 2015
- Clinical and Experimental Drugs in Medicine (CEMM) in Honolulu (USA), 13.–15. Dezember 2015
- GDCh Tagung Bioorthogonal Chemistry in Berlin, 16.–18. Juli 2014

Kurzvorträge und Poster

- Gordon Research Conference in Boston (USA), Meeting: Metals in Medicine, 22.–27. Juni 2014
- Dechema Tagung 9th Status Seminar in Chemical Biology in Frankfurt, 21.–22. Januar 2014

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt...

Prof. Dr. Eric Meggers für die Überlassung dieser äußerst interessanten Fragestellung und für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe. Das stets kreative Arbeitsklima wurde vor allem durch die gute Betreuung geprägt. Die vielen Gespräche unterstützten auf angenehme Weise die Entwicklung dieser Arbeit, sodass ich in wichtigen Themenaspekten inspiriert und von groben Irrwegen ferngehalten wurde. Besonders hervorzuheben sind die vielen Möglichkeiten, die mir gegeben wurden, mich mit internationalen Wissenschaftlern auszutauschen und meinen Blickwinkel zu erweitern.

Prof. Dr. Stefanie Dehnen für die Übernahme des Zweitgutachtens sowie für das intensive Mentoring während meiner ersten Semester.

Prof. Dr. Armin Geyer für die Teilnahme an der Prüfungskommission und für die schöne Zeit während des Grundstudiums.

Prof. Dr. Jose L. Mascareñas für die uneingeschränkte Aufnahme in seine Arbeitsgruppe während meiner Zeit in Santiago de Compostela. Die herzliche Atmosphäre in seiner Gruppe hat einen tiefen Eindruck hinterlassen.

Prof. Dr. Peter Graumann und Dr. Felix Dempwolff für die Erstellung der fluoreszenzmikroskopischen Bilder.

Prof. Dr. Norbert Hampp und Philipp Kahler für die Messungen und Hilfestellungen zur dynamischen Lichtstreuung.

Dr. Andreas Schaper und Michael Hellwig für die elektronenmikroskopischen Aufnahmen.

der Analytikabteilung sowie der NMR-Abteilung für die unermüdliche Bearbeitung meiner vielzähligen Sonderwünsche. Vor allem Dr. Uwe Linne und Jan Bamberger leisteten unersetzbare Dienste.

Ina Pinnschmidt und Andrea Tschirch für die alltägliche Hilfe bei kleineren und größeren Notfällen.

meinen Bachelor-, Vertiefungs- und Austauschstudenten Janosch Kolb, Daniel Hammerl, Bernhard Leube, Natalia Loskutova, Duc Tran, Lukas Enders, Patrick Menzel und Marta Martínez für die großartige Unterstützung im Labor.

Johanna, René, Tobi, Alex, Nico und André für das umfangreiche Gegenlesen, die hilfreichen Korrekturen und die Verbesserungsvorschläge.

Inhaltsverzeichnis

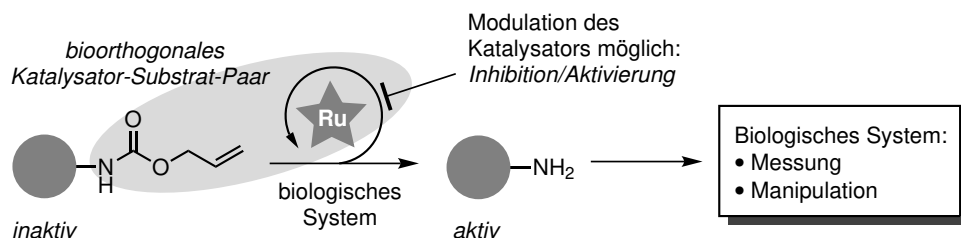
Abstract	7
Publikationsliste	11
Danksagung	13
Inhaltsverzeichnis	16
1. Thematische Einordnung und Fragestellung	17
2. Theoretische Grundlagen	21
2.1. Einführung in die bioorthogonale Chemie	21
2.2. Bioorthogonale Ligationsreaktionen	22
2.3. Bioorthogonale Aktivierungsreaktionen	26
2.3.1. Photochemische Aktivierung	27
2.3.2. Chemische Aktivierung - Stöchiometrisch	27
2.3.3. Chemische Aktivierung - Katalytisch	30
2.3.4. Palladium-vermittelte Aktivierungsreaktion	32
2.3.5. Eisen-vermittelte Aktivierungsreaktion	39
2.3.6. Gold-vermittelte Aktivierungsreaktion	40
2.3.7. Ruthenium-vermittelte Aktivierungsreaktion	41
3. Optimierung der Katalysatoren - Ligandenmodifikationen	51
3.1. Modellsystem zur Evaluierung der Katalysatoren	52
3.2. Katalysator-Substrat-Paar und der Katalysezyklus	53
3.3. Ergebnisse zu den 2-Carboxychinolinat-Komplexen	55
3.4. Modifikationen des 2-Carboxychinolinat-Komplexes	59
3.4.1. Substitution des Chinolin-Gerüsts	59
3.4.2. Substitution der Säuregruppe - Bipyridin-Ligand	61
3.4.3. Substitution der Säuregruppe - Bipyridin-ähnliche Liganden	63
3.4.4. Substitution der Säuregruppe - Kohlenstoff-Liganden	66
3.4.5. Modifikation der Säurestärke	68
3.5. Modifikationen des 8-Hydroxychinolinat-Komplexes	72
3.5.1. Substitution des Alkohols - 8-Aminochinolin-Komplexe	72
3.5.2. Substitution des Alkohols - 8-Mercaptochinolin-Komplexe	75
3.5.3. Komplexe mit Stickstoff-reicheren Aromaten	77
3.5.4. Komplexe mit Cyclopentadienyl-Modifikationen	80
3.5.5. Funktionelle Gruppen in Position 7	84
3.5.6. Funktionelle Gruppen in Position 5	86
3.5.7. Funktionelle Gruppen in Position 4	91

3.5.8. Dinukleare Komplexe	93
3.6. Ergebnisse zu den 8-Hydroxychinolinat-Komplexen	97
4. Optimierung der Katalysatoren - Makrostrukturen	101
4.1. (Strept-)Avidin-Bindung durch Biotin-Modifikation	102
4.2. Membranbindung durch Cholesterol-Modifikation	106
4.3. Artifizielles Vesikel mit Gold-Nanopartikeln	108
4.4. Artifizielles Vesikel durch PEG-Modifikation	111
5. Schaltbarer Katalysator - Abiotisches Enzym	115
5.1. Entwicklung des Linkers	116
5.2. Abiotischer Reiz - Lichtaktivierung	120
5.3. Biotischer Reiz - Protonenaktivierung	125
6. Zusammenfassung und Ausblick	131
7. Experimenteller Teil	137
7.1. Allgemeine Anmerkungen zu den chemischen Experimenten	137
7.2. Allgemeine Anmerkungen zur chemischen Aktivierung	139
7.3. Allgemeine Anmerkungen zu den biologischen Experimenten	140
7.4. Versuchsdurchführung und Analytik	144
A. Literaturverzeichnis	191
B. Abkürzungs- und Symbolverzeichnis	201
C. Verzeichnis wichtiger Verbindungen	203
D. Anhang	207
D.1. Zusätzliche Abbildungen	207
D.2. Messwerte für die gezeigten Graphen	208
D.3. Messwerte für die gezeigten Tabellen	226
D.4. ¹ H-NMR-Spektren wichtiger Verbindungen	227
D.5. Wissenschaftlicher Werdegang	246
D.6. Erklärung	247

1. Thematische Einordnung und Fragestellung

In der vorliegenden Dissertation wird die Entwicklung von bioorthogonalen Katalysator-Substrat-Paaren beschrieben. Ein bioorthogonaler Katalysator kann in biologischen Systemen abiotische Substrate in einer artifiziiellen Reaktion umsetzen und dabei in einer schnellen Kinetik eine hohe Anzahl an Katalysezyklen erreichen. Mit Hilfe eines solchen Katalysator-Substrat-Paares werden vielfältige Anwendungen in einem weiten Bereich möglich, die bisher nicht realisierbar waren und sich von der Biotechnologie über die chemische Biologie bis hin zur humanmedizinischen Therapie erstrecken. Trotz dieser potenziell großen Anwendungsbreite bioorthogonaler Katalysatoren sind in der Literatur nur wenige Reaktionen bekannt, die unter biologisch relevanten Bedingungen oder in lebenden Organismen katalysiert werden können. Vor allem die Reaktionsbedingungen, die in biologischen Systemen festgeschrieben sind, erschweren die Entwicklung kompetenter Katalysator-Substrat-Paare. Die wenigen bekannten Katalysatoren sind äußerst ineffektiv (wenige Katalysezyklen/langsame Kinetik) und/oder hoch zytotoxisch. Diese mangelhaften Eigenschaften sind der Grund dafür, warum bis heute lediglich einfache Machbarkeitsstudien vorgestellt wurden und kaum Applikationen in wichtigen Alltagsthemen wie in der Krebstherapie nach sich zogen.

In der Arbeitsgruppe von E. Meggers wurden bereits verschiedene Katalysator-Substrat-Paare entwickelt, die in unterschiedlichen biologischen Systemen wie humanen Zellkulturen eingesetzt werden können. Bei einem solchen Reaktionspaar handelt es sich zum Beispiel um organometallische Ruthenium-Komplexe, die in der Lage sind *O*-Allylcarbamate in ihre entsprechenden Aminen zu überführen (siehe Schema 1.1). Da im Verlauf dieser Reaktion die Alloc-Schutzgruppe entfernt wird und die initialen Eigenschaften des Amins wieder hergestellt werden, wird eine solche Entschützungsreaktion auch als chemische Aktivierung (*chemical uncaging*) bezeichnet.



Schema 1.1. Chemische Aktivierung Alloc-geschützter Amine mit bioorthogonalen Ruthenium-Katalysatoren. Durch die Substrataktivierung können biologische Prozesse gemessen oder manipuliert werden.

Der Ruthenium-Katalysator der ersten Generation zur chemischen Aktivierung Alloc-geschützter Amine war der [Cp*(COD)RuCl] Komplex (siehe Abbildung 1.1). In Kombi-

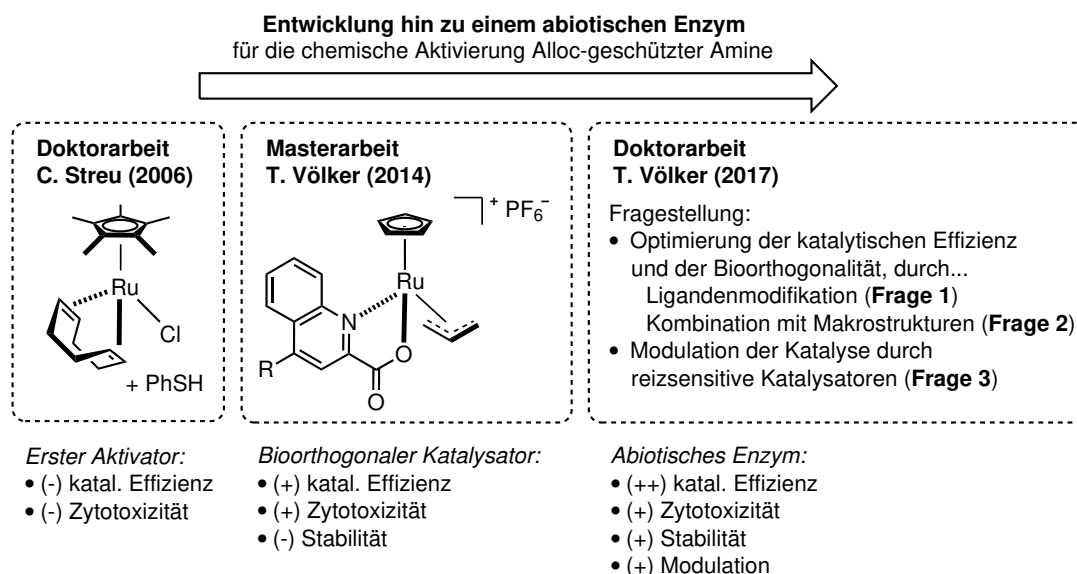


Abbildung 1.1. Entwicklungsschritte hin zu einem abiotischen Enzym auf Basis von bioorthogonalen Ruthenium-Katalysatoren für die chemische Aktivierung Alloc-geschützter Amine.

nation mit Thiophenol konnte dieser unter verschiedenen biologischen Bedingungen unterschiedliche Substrate umsetzen. Allerdings erreichte der Komplex nur wenige Katalysezyklen und das Additiv Thiophenol zeigte unter den eingesetzten Konzentrationen eine hohe Zytotoxizität. Damit allerdings aus diesem Reaktionstyp heraus mannigfaltige Applikationen resultieren können, musste der Katalysator bezüglich seiner Aktivität, Stabilität sowie Toxizität optimiert werden. Aus diesem Grund wurde der COD-Komplex der ersten Generation in meiner Masterarbeit durch Ligandenmodifikation weiterentwickelt, sodass die Komplexe der zweiten Generation $[\text{Cp}(\text{R-QA})\text{Ru}(\text{Allyl})]\text{PF}_6$ (QA = Carboxy-chinolinat, 4-R = -H, -OMe, -NMe₂) mit einer verbesserten katalytischen Effizienz (mehr Katalysezyklen und schnellere Kinetik) und niedrigeren Zytotoxizität (kein Thiophenol) resultierten.

Trotz dieser allgemeinen Verbesserung hin zu einem bioorthogonalen Katalysator besitzen die Carboxychinolinat-Komplexe der zweiten Generation allerdings immer noch eine begrenzte Stabilität, sodass in einem biologischen System bereits nach wenigen Minuten keine katalytische Aktivität mehr beobachtet werden kann. Diese Ausgangssituation führte schließlich zur ersten Fragestellung, die in Kapitel 3 diskutiert wird:

Frage 1: Können die bekannten Ruthenium-Katalysatoren durch einfache Ligandenmodifikationen weiter optimiert werden, sodass diese in einem biologischen System eine größere Stabilität besitzen? Kann dabei die katalytische Aktivität noch weiter gesteigert werden und eine weiterhin niedrige Zytotoxizität gewährleistet werden?

In meiner Masterarbeit konnte des Weiteren gezeigt werden, dass die kovalente Bindung eines Ruthenium-Katalysators an poröse Silika-Nanopartikel einen positiven Einfluss auf dessen katalytische Aktivität sowie Zytotoxizität in menschlichen Zellkulturen hat. Die Verwendung von solchen Katalysator-Hybridstrukturen ermöglicht eine erhöhte Reaktionskontrolle, da künstliche Organellen geschaffen werden, in denen die Reaktionsbedingungen vom biologischen System entkoppelt sind und neu definiert werden können. Neben der

Optimierung der katalytischen Aktivität ermöglichen solche Hybridverbindungen zudem weitere Funktionen wie die gezielte Distribution (z.B. *targeted cancer therapy*). Während meiner Masterarbeit wurde allerdings auch deutlich, dass poröse Silika-Nanopartikel aufgrund ihrer begrenzten Stabilität keine geeignete Verbindungsklasse für solche Hybridstrukturen sind. Auf der Suche nach neuen Hybridstrukturen resultierte die zweite Fragestellung, die in Kapitel 4 diskutiert wird:

Frage 2: *Können die bekannten Ruthenium-Katalysatoren an eine Makrostruktur wie zum Beispiel einem Nanopartikel gebunden werden und kann damit die katalytische Aktivität sowie die Biokompatibilität verbessert werden? Zeigt diese Makrostruktur dabei Vorteile gegenüber porösen Silika-Nanopartikeln?*

Sobald eine hohe katalytische Effizienz, Stabilität sowie niedrige Toxizität der Komplexe in lebenden Organismen gewährleistet ist, liegt ein annähernd bioorthogonaler Katalysator vor. Wenn die katalytische Aktivität dieser Komplexe zudem durch Reize geschaltet werden kann, wird nicht mehr bloß von einem bioorthogonalen Katalysator gesprochen, sondern vielmehr von einem abiotischen Enzym. Genau wie native Enzyme kann ein solches künstliches Enzym durch regulierende Faktoren in seiner Umgebung beeinflusst und damit die katalytische Aktivität moduliert (inhibiert/aktiviert) werden. Auf diese Weise wird die Signalverstärkung des Katalysators mit einem regulierenden Faktor kombiniert, sodass komplexe Technologien zur Messungen und Manipulationen biologischer Systeme möglich werden. Eine erste Prüfung zur Machbarkeit wird in der dritten Fragestellung in Kapitel 5 diskutiert:

Frage 3: *Können die bekannten Ruthenium-Katalysatoren durch abiotische oder biotische Reize aktiviert/deaktiviert werden, sodass die Katalysereaktion modulierbar wird?*

2. Theoretische Grundlagen

Im folgenden Kapitel wird zunächst in den Themenkomplex der Bioorthogonalität eingeführt und dazu neben einer allgemeingültigen Definition die Anfänge bioorthogonaler Reaktionen sowie deren Anwendungen in lebenden Organismen vorgestellt. Des Weiteren wird die Anwendung bioorthogonaler Reaktionen in der Aktivierung (*uncaging*) von geschützten kleinen Molekülen sowie größeren Biomolekülen diskutiert. Abschließend wird die Entwicklung von stöchiometrisch-bioorthogonalen Reaktionen hin zu einer katalytischen Reaktionsführung beschrieben.

2.1. Einführung in die bioorthogonale Chemie

Bioorthogonale Reaktionen sind chemische Reaktionen, die in biologischen Systemen wie Zellkulturen oder in komplexen Organismen wie Zebrafischen ablaufen können, ohne dabei mit dem Wirt zu interferieren (siehe Abbildung 2.1).^[1] Dies bedeutet, dass die Reaktanten eine hohe Biokompatibilität besitzen müssen, also unter den gegebenen physiologischen Bedingungen stabil sind und nicht mit den vorhandenen Biomolekülen abreagieren oder durch Stoffwechselprozesse abgebaut werden können. Neben dieser hohen Stabilität wird die Biokompatibilität auch dadurch definiert, dass keine Zytotoxizität der Reaktanten und deren Produkte beobachtet wird. Die hohe Anzahl an zellulären Biomolekülen sowie die vielfältigen Verstoffwechselungsmöglichkeiten machen es allerdings nur schwer nachvollziehbar, ob ein biokompatibler Reaktant in einem biologischen System eine ausreichende Stabilität besitzt. Aus diesem Grund wird oft bereits von einer hohen Biokompatibilität gesprochen, wenn lediglich keine Zytotoxizität beobachtet wird. Neben der Biokompatibilität muss für eine Bioorthogonalität auch eine hohe Reaktivität der Reaktanten zueinander vorliegen. Idealerweise ist dabei die angestrebte bioorthogonale Reaktion ein künstlicher, nicht in der Natur vorkommender Reaktionstyp, sodass die Reaktanten selektiv miteinander abreagieren können und im Wirt nur die angestrebte Reaktion beobachtet wird.

Die Entwicklung einer solchen bioorthogonalen Reaktion ist eine große Herausforderung, da die entsprechenden Reaktanten, aus Sicht eines Chemikers, unter relativ untypischen Bedingungen abreagieren müssen. Gängige chemische Reaktionen zum Aufbau von Molekülen werden normalerweise unter Bedingungen synthetisiert, bei denen die Reaktionsparameter genau eingestellt werden können und bei Problemen das Lösungsmittel gewechselt, die Temperatur verändert oder unter Schutzgas gearbeitet werden kann - nur um eine Auswahl der mannigfaltigen Möglichkeiten eines organischen Chemikers zu nennen. Werden allerdings bioorthogonale Reaktionen in lebenden Systemen betrachtet, so fällt auf, dass die Reaktionsparameter nicht moduliert werden können und vom biologischen System vorgegeben werden.

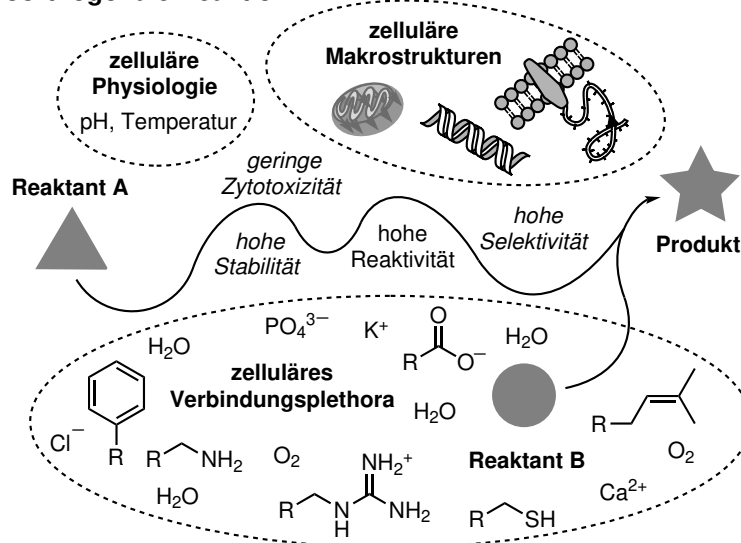
Bioorthogonale Reaktion:

Abbildung 2.1. Kriterien für bioorthogonale Reaktionen. Die Reaktanten müssen biokompatibel sein und eine hohe Reaktivität sowie Selektivität untereinander besitzen.

Dies bedeutet, dass eine bioorthogonale Reaktion auf der einen Seite das mannigfaltige Verbindungsplethora aus Makrostrukturen, Polymeren sowie kleinen und äußerst reaktionsfreudigen Verbindungen wie Wasser, Thiole und Sauerstoff tolerieren muss. Aber auf der anderen Seite die Reaktanten bei einem physiologischen pH-Wert, Temperatur und Druck abreagieren und dabei innerhalb von wenigen Minuten oder Sekunden hohe Ausbeuten erzielen müssen. Dieses Paradoxon einer hohen Reaktivität zwischen den Reaktanten bei gleichzeitiger Stabilität gegenüber dem biologischen Wirt war lange Zeit der Grund für einen Mangel an bioorthogonalen Reaktionen.

2.2. Bioorthogonale Ligationsreaktionen

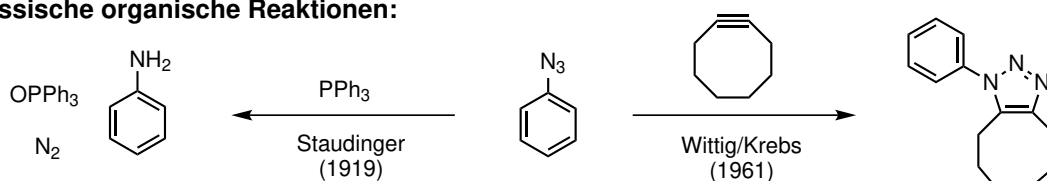
Um biologische Systeme besser verstehen zu können, ist es hilfreich Biomoleküle zu markieren und zum Beispiel mit Hilfe von Fluoreszenzmikroskopie zu verfolgen. Auf diese Weise konnten bereits viele Rückschlüsse auf die Funktion und Regulationsmechanismen unterschiedlichster Strukturen geschlossen werden.^[2] Ein häufig verwendeter Marker ist dabei das grün-fluoreszierende-Protein (GFP), das mit Hilfe von gentechnischen Methoden an andere Proteine gebunden werden kann.^[3,4] Obwohl es sich dabei um eine relativ robuste und vielseitig einsetzbare Technik handelt, so hat sie dennoch nicht nur Vorteile: Zum einen ist GFP selbst ein relativ großes Protein und kann damit die markierten Proteine in ihrer Funktion oder Lokalisierung beeinflussen. Zum anderen wird das GFP-Fusionsprotein mit Hilfe der Proteinbiosynthese in der Zelle hergestellt, sodass nur Peptide markiert werden können. Anderen Strukturen wie Glykane, Lipide, Nukleinsäuren oder kleine Biomoleküle können aus diesem Grund nicht untersucht werden.

Wegen diesen Mangels an tauglichen Markermolekülen wurde die Entwicklung der bioorthogonalen Ligationsreaktionen vorangetrieben. Die klassische Ligationsreaktion, auch Biokonjugation genannt, umfasst zum Beispiel die Reaktionen zwischen Thiolen und

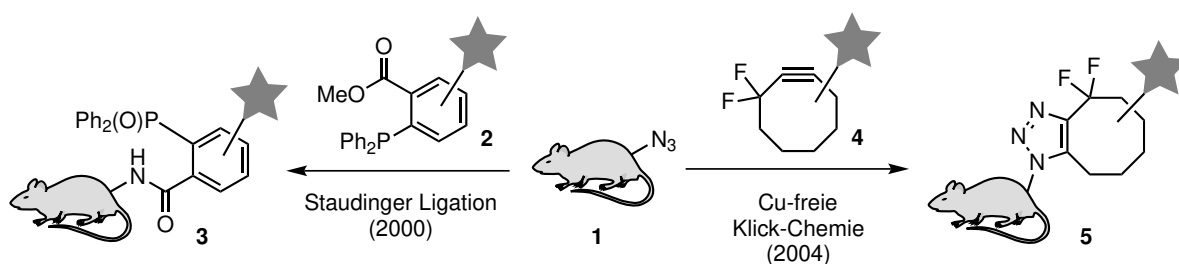
Maleimiden sowie zwischen Aminen und aktivierten Estern. Diese Beispielkonjugationen funktionieren relativ problemlos in wässriger Lösung.^[5] Wenn sie allerdings auf zelluläre Umgebungen oder lebende Tiere übertragen werden, so fällt auf, dass sie nicht selektiv genug sind und mit anderen Biomolekülen abreagieren.^[6] Zum anderen sind diese Reaktionen äußerst langsam und ihre Produkte zu instabil, sodass sie nicht dafür geeignet sind, um Biomoleküle in ihrem nativen Kontext zu untersuchen.

Ein neuer Reaktionstyp für die Biokonjugation wurde im Jahr 2000 von C. Bertozzi vorgestellt (siehe Schema 2.1).^[7] Dabei handelt es sich um eine modifizierte Staudinger-Reaktion, bei der ein Azid **1** mit einem Phosphin **2** abreagiert. Nach der Bildung des Phosphazens reagiert dieses allerdings nicht unter Hydrolyse zum freien Amin ab, wie ursprünglich von H. Staudinger beschrieben.^[8] Das Amin wird stattdessen durch einen Transfer auf das benachbarte Carbonyl übertragen, sodass das entsprechende Amid-Addukt **3** gebildet wird und beide Reaktanten kovalent verbunden werden. Diese neue Reaktion wurde treffenderweise Staudinger-Ligation getauft und ist unter biologischen Bedingungen äußerst selektiv.^[7] Trotz der hohen Biokompatibilität beschränken sich die meisten Anwendungen lediglich auf die Zelloberfläche in Kulturen und nur wenige Beispiele wurden in lebenden Zellen oder in anderen höheren Organismen beschrieben.^[9] Das größte Problem bei der Staudinger-Ligation ist die geringe Reaktionsgeschwindigkeit sowie die Instabilität des Phosphins, das durch Sauerstoff oder durch metabolische Enzyme oxidiert werden kann.

Klassische organische Reaktionen:



Bioorthogonale chemische Reaktionen:



Schema 2.1. Erste Entwicklungen in der bioorthogonalen Chemie. Die frühen Arbeiten von C. Bertozzi ermöglichten die Anwendung von klassischen organischen Reaktionen in lebenden Organismen (Schema in Anlehnung an die ursprüngliche Veröffentlichung).^[10]

Eine schnellere Ligationsreaktion wurde kurze Zeit später unabhängig von B. Sharpless und M. Meldal vorgestellt, bei der ein Azid in einer 1,3-dipolaren Huisgen-Reaktion mit terminalen Alkinen abreagiert.^[11,12] Unter Vermittlung von Kupfer wird diese [3+2]-Cycloaddition so stark beschleunigt (Faktor 1000 schneller als die Staudinger-Ligation), dass sie den Spitznamen Klick-Reaktion bekam. Mit Hilfe dieser so genannten Kupfervermittelten Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC) konnten nun auf einfache Weise mit leicht zugänglichen Reaktanten (Azid/Alkin) vielfältige Strukturen untersucht werden.^[13]

Damit zelluläre Strukturen markiert werden können, wird in der Regel in zwei Schritten vorgegangen (siehe Abbildung 2.2).^[6] Im ersten Schritt wird das Zielmolekül mit einem

Marker versehen. Dabei wird häufig der wirtseigene Metabolismus gekapert, sodass der Organismus selbst das artifizielle Markermolekül einbaut. Im zweiten Schritt wird der Wirt mit dem Signalmolekül inkubiert. Marker und Signalmolekül können nun in einer selektiven Ligationsreaktionen miteinander abreagieren. Auf diese Weise lässt sich die zu untersuchende biologische Struktur kovalent mit einem Signalmolekül wie etwa einem Fluorophor markieren und schließlich mit Hilfe von Fluoreszenzmikroskopie untersuchen. Die Markierung mit dem Signalmolekül wird in zwei Schritten durchgeführt, da zum einen nur kleine Signalmoleküle während der metabolischen Inkorporation toleriert und vom Wirtsorganismus eingebaut werden können. Zum anderen ist mit einem kleinen Marker wie dem Azid die Zielstruktur nur einer äußerst geringen strukturellen Änderung unterworfen, sodass nach der Konjugation mit dem Signalmolekül die praktisch ungestörte Funktion beobachtet werden kann.

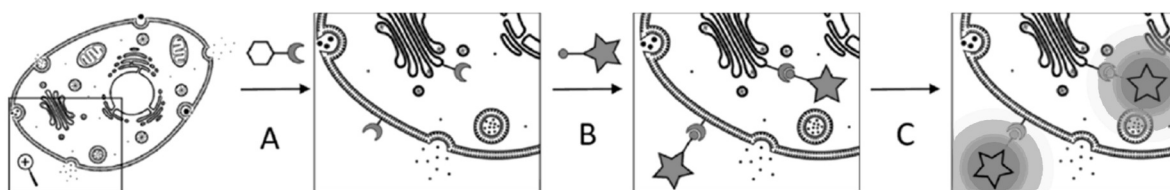


Abbildung 2.2. (A) Einführung und Immobilisierung des Markers in einer lebenden Zelle durch eine genetische, metabolische, aktivitätsgesteuerte oder andere Methode; (B) Markierung des immobilisierten Markers durch eine bioorthogonale Ligationsreaktion mit einem Signalmolekül; (C) Untersuchung des Signalmoleküls mit einer analytischen Methode wie zum Beispiel Mikroskopie, Gelelektrophorese oder Isolierung (Abbildung aus der ursprüngliche Veröffentlichung entnommen).^[14]

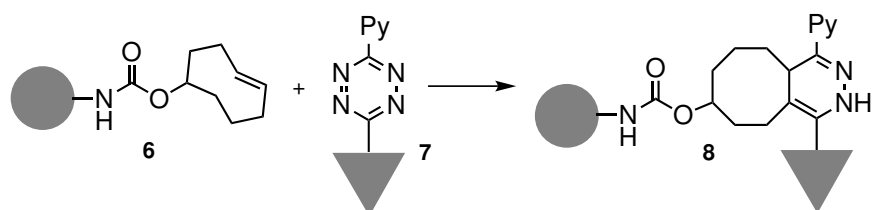
Auch wenn die CuAAC eine hohe Selektivität und Reaktionsgeschwindigkeit aufweist, so ist sie dennoch von einer hohen Toxizität geprägt. Aufgrund der schlechten Aufnahme der Kupfer-Salze in die Zelle, der schlechten Zelldistribution sowie einer raschen Ausscheidung aus der Zelle, muss während der CuAAC eine hohe Kupferkonzentration ($> 100 \mu\text{M}$) eingesetzt werden.^[15] Neben der denaturierenden/inhibierenden Koordination an zelluläre Bestandteile können die Kupfer-Salze zudem in einer Fenton-Reaktion reaktive Sauerstoffspezies produzieren und folglich den Zelltod auslösen.^[15] Mit Hilfe adäquater Liganden kann teilweise die Zellaufnahme der Kupfer-Ionen verbessert sowie die hohe Zytotoxizität verringert werden, sodass Ligationsreaktionen nun nicht mehr nur an fixierten, sondern auch mit lebenden Zellen durchgeführt werden können.^[15] Trotz dieser verbesserten Liganden können allerdings wie bereits bei der Staudinger-Ligation lediglich zelluläre Oberflächenstrukturen untersucht werden.^[6,13,15–17] Neueste Entwicklungen lassen allerdings hoffen, dass die CuAAC auch in lebenden menschlichen Zellen eingesetzt werden kann.^[18,19]

Um der hohen Zytotoxizität der Kupfersalze entgegenzuwirken, wurden weitere Reaktionstypen entwickelt. Die Metall-freie Cycloaddition zwischen einem Azid und Alkin verläuft etwa um sechs Zehnerpotenzen langsamer ab, als die Kupfer-vermittelte Reaktion. Damit die beiden Reaktanten trotzdem unter milden Bedingungen in einer schnellen Kinetik abreagieren können, wurde das Alkin durch Ringspannung aktiviert (Eng.: *strain-promoted cycloaddition* (SPAAC)).^[6] C. Bertozzi beschrieb dazu erstmals in 2004 die so genannte SPAAC-Reaktion zwischen einem Azid **1** und einem Cyclooctin **4** hin zu einem Triazol **5** (siehe Schema 2.1). Der achtgliedrige Ring ist dabei die kleinste cyclische Verbindung in dem ein internes Alkin stabil vorliegen kann. Durch die Ringspannung wird das Alkin aus

seiner linearen Konformation gebracht und auf diese Weise der Übergangszustand in der Ligationsreaktion so stark abgesenkt, dass diese bereits unter physiologischen Bedingungen ablaufen kann. Mit Hilfe der SPAAC kann so auf giftige Kupfersalze verzichtet und damit eine hohe Biokompatibilität der Reaktion gewährleistet werden.

Viele der Ligationsreaktionen sind Reaktionen zwischen zwei Molekülen und folgen daher einer Kinetik zweiter Ordnung. Dies bedeutet, dass die Reaktionsgeschwindigkeit von der Konzentration beider Reaktanten sowie der Geschwindigkeitskonstanten k_2 abhängt. In biologischen Systemen kann normalerweise aufgrund von Nebenreaktionen, Lösungsverhalten und toxikologischen Problemen lediglich eine maximale Reaktantkonzentration im mikromolaren Bereich verwendet werden. Wenn die Halbwertszeit einer Reaktion im Minutenbereich liegen soll, muss dem entsprechend die Geschwindigkeitskonstante k_2 größer als $10^2 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ sein.^[20] Die eben beschriebenen bioorthogonalen Reaktionen, wie die Staudinger-Ligation oder die erste SPAAC, haben allerdings noch eine Geschwindigkeitskonstante von etwa $10^{-3} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ und liegen damit um Größenordnungen vom Sollwert entfernt.^[10,14]

Die SPAAC konnte stetig weiterentwickelt werden, sodass heutzutage Reaktionen zwischen Aziden und gespannten Alkinen existieren, die eine deutlich verbesserte Kinetik besitzen, aber mit einer Geschwindigkeitskonstanten von etwa $1 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ immer noch zu langsam sind, um uneingeschränkt in lebenden Systemen eingesetzt werden zu können.^[14] Eine der Hürden, die eine weitere kinetische Optimierung aktuell verhindert, ist die Instabilität des Alkins. Es zeigte sich, dass mit größer werdender Reaktivität der gespannten Alkine auch die Anfälligkeit für unerwünschte Nebenreaktionen ansteigt. Dabei wurde vor allem eine hohe Reaktivität gegenüber Nukleophilen wie zum Beispiel gegenüber dem zellulären Thiol Glutathion beobachtet.^[14]

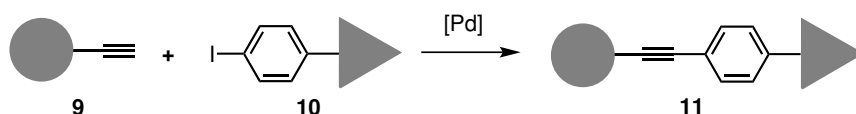


Schema 2.2. Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf (IEDDA) zwischen einem Cyclooctin und einem Tetrazin. Ligationsreaktion mit hoher Biokompatibilität und schneller Reaktionskinetik.

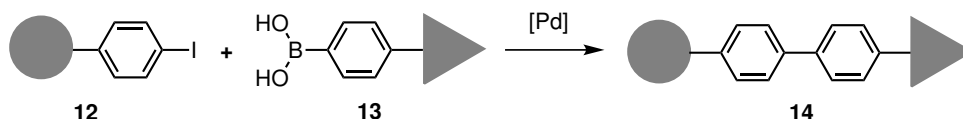
Die scheinbare Lösung für dieses Paradoxon - hohe Reaktivität zwischen den Reaktanten, bei gleichzeitig hoher Stabilität gegenüber den Biomolekülen - wird aktuell in der Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf (Eng.: *inverse electron demand* Diels-Alder reaction (IEDDA)) gesehen (siehe Schema 2.2). Dieser Reaktionstyp wurde als Ligationsreaktion unabhängig von J. Fox und S. Hildebrand in 2008 vorgestellt und umfasst die Reaktion zwischen einem Alken 6 und einem Tetrazin 7.^[21,22] Beide Reaktionspartner können bezüglich Reaktivität und Stabilität angepasst und auf einander abgestimmt werden, sodass Geschwindigkeitskonstanten von 10^1 – $10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ erreicht werden können.^[23] Trotz dieser hohen Reaktionsgeschwindigkeit besitzen die Reaktanten eine ausgesprochen hohe Biokompatibilität. Dieses relativ einzigartige Verhalten machte es zum ersten Mal möglich auf einfachere Weise bioorthogonale Reaktionen in lebenden Organismen durchzuführen. Dabei wurde sich nicht nur auf Zellkulturen beschränkt, sondern auch Reaktionen in lebenden Tieren wie Zebrafischen oder Mäusen durchgeführt.^[20,24–28]

Neben diesen rein organischen Ligationsreaktionen und der Kupfer-vermittelten Klick-Reaktion werden in der Literatur auch weitere metallvermittelte Reaktionen beschrieben. Dabei werden hauptsächlich Anwendungen für verschiedene Palladium-Spezies angeführt,^[29] wie der Kupfer-freien Sonogashira-Kreuzkupplung^[30–32] sowie der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung^[33–36] (siehe Schema 2.3). Der genaue Reaktionsmechanismus wurde allerdings in keinem der beschriebenen Fällen genau aufgeklärt. Es wird jedoch vermutet, dass die Reaktionen durch Palladium(0)-Nanopartikel katalysiert werden, die während der Inkubation im biologischen System gebildet werden.^[32,34] Ähnlich wie bei der Kupfer-vermittelten Klick-Reaktion gelingt auch bei den Palladium-Kupplungen eine chemische Modifikation hauptsächlich auf der extrazellulären Membranoberfläche.^[37,38] Der Grund wird generell in der unspezifischen Bindung des Palladium-Katalysators an zelluläre Strukturen gesehen.^[31] Die verwendeten Palladium-Katalysatoren zeigen eine bessere Biokompatibilität als die Kupfer-Verbindungen und trotz hoher Katalysator-Konzentrationen (bis zu 500 μM) eine vernachlässigbar niedrige Zytotoxizität.^[32] Der Grund für die niedrige Toxizität wird zum Teil in der schlechten Aufnahme des Palladium-Katalysators in das Zellinnere, als auch in der Bildung von biokompatiblen Nanopartikeln gesehen.^[31,32,34] Mit Hinblick auf die vielfältigen Reaktionen der Palladiumchemie in der klassischen organischen Synthese lassen die bioorthogonalen Varianten auf interessante Anwendungsmöglichkeiten hoffen.

Kupfer-freie Sonogashira-Kreuzkupplung:



Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungen:

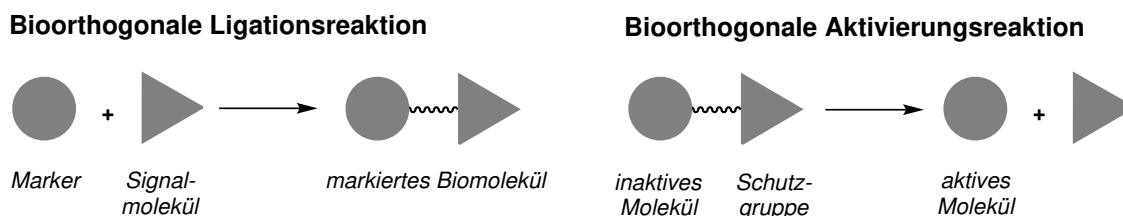


Schema 2.3. Palladium-vermittelte, Kupfer-freie Sonogashira-Kreuzkupplung und Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung. Eine der wenigen bekannten Metall-vermittelten biokompatiblen Ligationsreaktionen.

2.3. Bioorthogonale Aktivierungsreaktionen

Obwohl bereits eine große Bandbreite an bioorthogonalen Reaktionen entwickelt wurde und diese sich als mächtige Werkzeuge etabliert haben, so beschränken sich die meisten Beispiele jedoch auf bindungsknüpfende Reaktionen.^[5,6,9,14,38–43] Neben diesen Ligationsreaktionen besitzt allerdings auch die gegenteilige Reaktionsführung - der Bindungsbruch - ein großes Potenzial für die chemische Biologie und verwandte Disziplinen (siehe Schema 2.4): Die Konjugation eines biologisch/chemisch/physikalisch aktiven Moleküls mit einer chemischen Schutzgruppe kann zum Aktivitätsverlust führen. Wenn erwünscht, kann diese Gruppe aber anschließend wieder entfernt werden und so die initiale Aktivität des Moleküls regeneriert werden.^[44,45] Die Deaktivierung (Eng.: *caging*) durch die Einführung einer Schutzgruppe erfolgt in der Regel unter kontrollierten (abiotischen) Bedingungen, die nicht den hohen Ansprüchen eines lebenden Systems unterliegen, sodass eine Palette

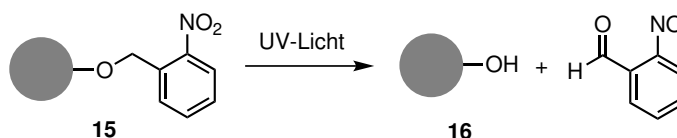
an verschiedenen chemischen Reaktionen verwendet werden kann.^[46,47] Der anschließende Bindungsbruch, also die Entfernung der Schutzgruppe, und die dadurch eingeleitete Aktivierung (Eng.: *uncaging*) des geschützten Moleküls erfolgt wie bereits bei den Ligationsreaktionen unter bioorthogonalen Bedingungen. Eine solche bioorthogonale Aktivierung geschützter Verbindungen kann dabei helfen, zelluläre Prozesse besser zu verstehen oder zu manipulieren, um schließlich neue Technologien oder Therapien zu entwickeln.



Schema 2.4. Vergleich zwischen der klassischen bioorthogonalen Ligationsreaktion und der Aktivierungsreaktion, bei der eine Schutzgruppe unter bioorthogonalen Bedingungen entfernt wird.

2.3.1. Photochemische Aktivierung

Das Konzept der bioorthogonalen Aktivierung wurde in der Vergangenheit hauptsächlich mit photolabilen Schutzgruppen wie der *o*-Nitrobenzyl (ONB) durchgeführt. Die ONB-Gruppe kann mit Hilfe von UV-Licht angeregt werden, sodass über eine Umlagerungskaskade die Schutzgruppe eliminiert und das geschützte Molekül wieder freigegeben wird (siehe Schema 2.5).^[44,45] Auf diese Weise können mit der bloßen Wirkung von Licht Moleküle unter zeitlicher und/oder räumlicher Kontrolle aktiviert werden.^[48–59] Allerdings wurde bei der ONB-Schutzgruppe deutlich, dass die erzeugten Nebenprodukte und das verwendete UV-Licht relativ zytotoxisch wirken, dass die Eindringtiefe des UV-Lichts in biologisches Gewebe begrenzt ist und dass die Nitrogruppe metabolisiert wird.^[56]



Schema 2.5. Photochemische Aktivierung am Beispiel der *o*-Nitrobenzyl-Gruppe (ONB).

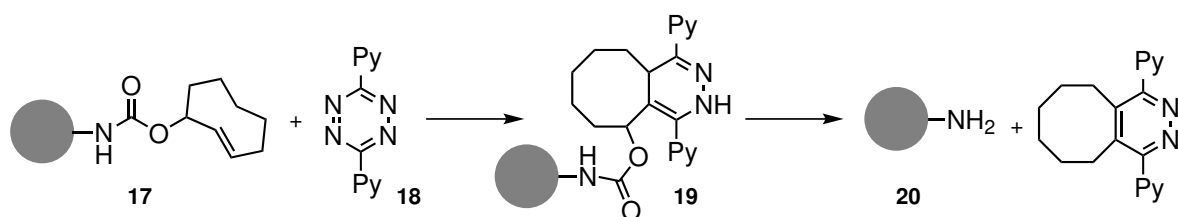
Diese Defizite der ONB-Gruppe führten zu einer Weiterentwicklung photolabiler Schutzgruppen, bei der die Bioorthogonalität stetig verbessert wurde.^[56] Dabei resultierten Funktionalitäten, die Licht längerer Wellenlänge absorbieren können, sodass geringere Folgeschäden nach der Belichtung entstehen und eine größere Eindringtiefe gewährleistet wird. Um eine optimale Bioorthogonalität zu erreichen, zielen des Weiteren neuste Entwicklungen auf IR-Licht und auf eine Zweiphotonen-Anregung der photolabilen Schutzgruppe ab.

2.3.2. Chemische Aktivierung - Stöchiometrisch

Neben der Optimierung photolabiler Schutzgruppen wurde vor einigen Jahren auch damit begonnen, die aktivierende Komponente der Aktivierungsreaktionen weiterzuentwickeln.

Da photochemische Aktivierungen auf Licht als Aktivator limitiert sind und eine größere Vielfalt angestrebt wurde, entstanden neue Aktivierungsreaktionen auf rein chemischer Basis (chemische Aktivierung).

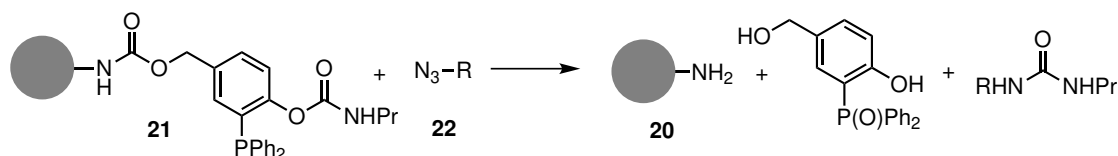
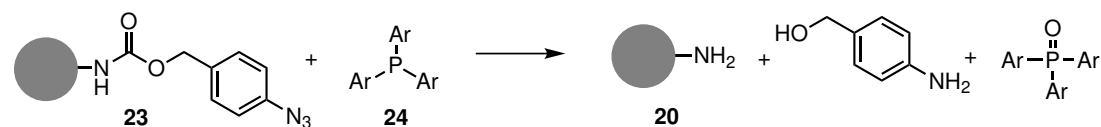
Im Prinzip orientieren sich die Reaktionen zur chemischen Aktivierung an den bereits beschriebenen bioorthogonalen Ligationsreaktionen. Besonders die hohe Bioorthogonalität der Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf (IEDDA) ermutigte einige Gruppen diese auch in Aktivierungsstrategien zu verwenden. Zum Beispiel entwickelte M. Robillard in 2013 eine *click-to-release*-Reaktion bei der die Konjugation eines *trans*-Cyclooctens (**17**; TCO) mit einem Tetrazin **18** in der Aktivierung des TCO-gebundenen Substrates **20** resultierte (siehe Schema 2.6).^[60] Der Unterschied zur Ligationsreaktion, die von J. Fox und S. Hildebrand beschrieben wurde, liegt im TCO-Verknüpfungspunkt. Bei den Ligationsreaktionen befindet sich der zu konjugierende Rest in Position 5 des Ringsystems und damit gegenüber der Doppelbindung. Bei der Aktivierungsreaktion hingegen befindet sich der zu aktivierende Rest in Position 3 des Ringsystems und damit in direkter Nachbarschaft zur Doppelbindung. Dieser veränderte Verknüpfungspunkt hat zur Folge, dass nach der Diels-Alder-Reaktion eine Umlagerung stattfinden kann, die zur Eliminierung und schließlich Aktivierung der geschützten Verbindung führt.



Schema 2.6. Diels-Alder-Reaktion in der chemischen Aktivierung. Amine werden durch Bindung an *trans*-Cycloocten (TCO) geschützt und mit Hilfe eines Tetrazins wieder aktiviert. Nach der Ligation der beiden Reaktanten kann eine Umlagerung stattfinden, die zur Eliminierung und Aktivierung des Amins führt.^[60]

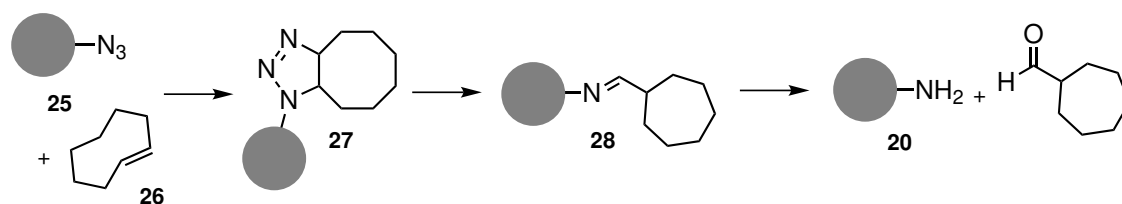
Auf diese Weise konnte zum Beispiel das Krebsmedikament Doxorubicin durch Bindung an TCO deaktiviert werden und zu einem späteren Zeitpunkt in lebenden Mäusen wieder aktiviert werden.^[61] Dabei wurde das TCO zudem mit einem Antikörper kovalent gebunden, sodass das Doxorubicin gezielt im Tumorgewebe freigesetzt werden konnte. So wurde verhindert, dass das aktive Doxorubicin systemisch im Wirt vorliegt und unerwünschte Nebenwirkungen auftreten. Für eine solche lokale Aktivierung nutzte M. Royzen keine Antikörper, sondern erweiterte das Konzept der zielgerichteten Therapie auf ein Tetrazin-modifiziertes Hydrogel.^[62] Das Hydrogel wurde ins Krebsgewebe von Mäusen injiziert und aktivierte dort anschließend gezielt das TCO-geschützte Doxorubicin. Die selbe Gruppe zeigte zudem, dass Tetrazine auch mit magnetischen Nanopartikeln kombiniert in lebenden Mäusen für Aktivierungsreaktionen eingesetzt werden können.^[63] Des Weiteren berichtete P. Chen, dass die IEDDA-Strategie zur Aktivierung von Medikamenten in lebenden menschlichen Zellen oder in Mäusen auch auf Proteine/Enzyme übertragbar ist.^[23,64–66]

Andere Gruppen konnten zeigen, dass Tetrazine zudem in der Aktivierung von Vinyl-ethern^[67,68] und Norbonenderivaten^[69] verwendbar sind. Auch wenn diese letzten Beispiele eine hohe Bioorthogonalität zeigten, so sind diese Reaktionstypen allerdings mit Geschwindigkeitskonstanten von 10^{-4} sowie $10^{-1} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ deutlich langsamer als die eingangs beschriebene IEDDA zwischen Tetrazinen und TCO, bei der Werte von bis zu $10^4\text{--}10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ erreicht werden.^[25]

J.-C. Florent (2006):**M. Robillard (2008):**

Schema 2.7. Staudinger-Reaktion in der chemischen Aktivierung. Amine werden mit Hilfe von selbst auflösenden Linkern geschützt. Die Linker werden durch Staudinger-Reaktionen zwischen Phosphinen und Aziden entfernt und so die Amine wieder aktiviert.

Neben der IEDDA wurde auch die Staudinger-Reaktion zur Aktivierung von Substraten eingesetzt.^[70,71] Dabei wird entweder das Azid oder das Phosphin als Schutzgruppe in Kombination mit einem selbst auflösendem Linker verwendet (siehe Schema 2.7). J.-C. Florent zeigte, dass durch die Reaktion zwischen einem Phosphin **21** und einem Azid **22** in einer Art *traceless* Staudinger-Ligation^[72] ein intramolekularer phenolischen Alkohol entschützt werden kann.^[70] Dieser Alkohol ist Teil eines Linkers und leitet nach Deprotonierung die Eliminierung der Carbaminsäure ein. Die Carbaminsäure zerfällt unter Kohlendioxidfreigabe, sodass schließlich das geschützte Amin **20** aktiviert wird. In einer weiteren Version der Staudinger-Reaktion berichtete M. Robillard, dass auch die Reduktion eines Azides **23** die Eliminierung eines selbst auflösenden Linkers einleiten und damit die geschützte Verbindung **20** freigegeben kann.^[71,73] In beiden Aktivierungsreaktionen konnte durch die Kombination mit den selbst auflösenden Linkern allerdings die weiter oben beschriebene zu langsame Kinetik der Staudinger-Reaktion nicht verbessert werden.

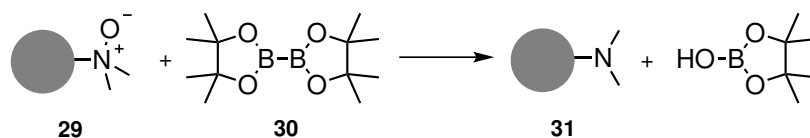


Schema 2.8. 1,3-Dipolare Cycloaddition in der chemischen Aktivierung. Amine werden als Azide geschützt und mit Hilfe von gespannten Alkenen wie dem *trans*-Cycloocten (TCO) unter Bildung des intermediären, instabilen Triazolins wieder aktiviert.

Azide können nicht nur mit Alkinen, wie bei den Ligrationsreaktionen bereits beschrieben, in einer 1,3-dipolaren Reaktion abreagieren, sondern auch mit Alkenen. Wird zum Beispiel ein Azid **25** mit einem gespannten Alken wie dem TCO **26** zur Reaktion gebracht, so wird als Ligrationsprodukt ein Triazolin **27** gebildet (siehe Schema 2.8).^[74,75] Dieses Triazolin ist im Gegensatz zum homologen Triazol, dem Produkt der Klick-Reaktion, nicht stabil und zerfällt unter wässrigen Bedingungen und Stickstoffabgabe zum Imin **28**. Liegen säurekatalysierende Bedingungen vor, so wird das Imin zum Amin **20** hydrolysiert. Auf diese

Weise kann das Azid-geschützte Amin durch die Bildung des instabilen Ligationsproduktes wieder aktiviert werden. A. Gamble konnte zeigen, dass sich dieser Reaktionstyp zum Beispiel zur Aktivierung des Krebsmedikaments Doxorubicin in menschlichen Zellkulturen eignet.^[74] Zur Verbesserung der Aktivierung wurde die Azid-Aktivierung, ähnlich wie bei den Staudinger-Aktivierungsreaktionen, mit einem selbst auflösenden Linker kombiniert. Der Vorteil der Azid-TCO-Reaktion im Vergleich zur Staudinger-Reaktion liegt in der deutlich schnelleren Kinetik und der größeren Biokompatibilität.

Eine weitere Methode zur Aktivierung von Aminen wurde von C. Bertozzi vorgestellt, die anders als die bereits beschriebenen Aktivierungsreaktionen noch nicht für Ligationsreaktionen genutzt wurde.^[76] Dabei wurden tertiäre Amine als Monoxid (**29**) geschützt und später in menschlichen Zellkulturen mit Hilfe von Boronsäuren oder Boronsäureestern wie dem Bis(pinacolato)dibor **30** wieder aktiviert (siehe Schema 2.9). Während der Entschützung reagiert das Borreagenz mit dem *N*-Oxid unter Oxidation ab, sodass die B-B-Bindung gespalten und nach Hydrolyse Borsäure als Produkt gebildet wird. Sowohl das geschützte Amin, als auch die Borreagenzien zeigten in menschlichen Zellkulturen eine optimale Bioorthogonalität. Dabei wurde neben einer äußerst niedrigen Toxizität auch eine schnelle Reaktionskinetik von etwa $10^3 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ beobachtet.

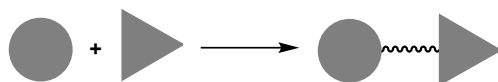
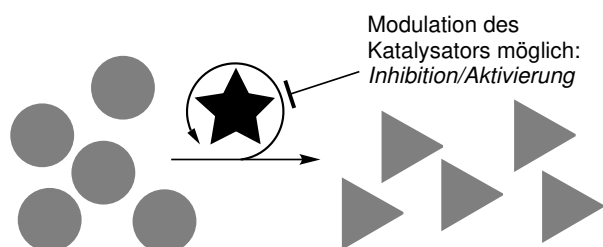


Schema 2.9. Boronsäure und Boronsäureester in der chemischen Aktivierung. Tertiäre Amine werden als *N*-Oxid geschützt und mit Hilfe von Borreagenzien wie dem Bis(pinacolato)dibor wieder aktiviert.^[76]

2.3.3. Chemische Aktivierung - Katalytisch

Im klassischen Sinn laufen bioorthogonale Ligationsreaktionen und die bereits beschriebenen bioorthogonalen Aktivierungsreaktionen in einem stöchiometrischen 1:1 Verhältnis ab. Zur Verbesserung des Umsatzes oder der Reaktionsgeschwindigkeit wird dabei häufig sogar ein Reaktant im Überschuss zugesetzt.^[2,14,77] Auch die bekannten Metall-vermittelten Reaktionen wie die Kupfer-vermittelte Klick-Reaktion oder die beschriebenen Palladium-vermittelten Ligationsreaktionen laufen unter stöchiometrischen Bedingungen ab. Der dabei oft betitelte „Metallkatalysator“ wird allerdings unter biologischen Bedingungen im Überschuss (10–100 Äquivalente) verwendet, sodass nicht mehr von einem katalytischen Verhalten gesprochen werden darf.^[29,38,78,79]

Obwohl aktuell keine bioorthogonalen Katalysatoren existieren, ist es dennoch von großem Interesse, artifizielle Manipulation in biologischen Systemen zu katalysieren. In einer katalytischen Reaktion durchläuft ein Katalysator einen Katalysezyklus mehrfach und kann dabei entsprechend eine Vielzahl an Substratmolekülen umsetzen (siehe Schema 2.10). Auf diese Weise wird eine Signalverstärkung erzeugt, sodass biologische Prozesse auf neuartige Weise untersucht oder manipuliert werden können: Zum Beispiel eignet sich eine katalytische Reaktion besonders zur Untersuchung von niedrigkonzentrierten Biomolekülen wie Kinasen. Durch die beschriebene Signalverstärkung wird das Signal-zu-Rausch-Verhältnis verbessert, sodass in der Theorie sogar ein einzelnes Molekül untersucht werden

**Klassische bioorthogonale Reaktion:
stöchiometrische Ligationsreaktion****Katalytische bioorthogonale Reaktion:
artifizielle Enzym-ähnliche Reaktion**

Schema 2.10. Katalytische bioorthogonale Reaktion im Vergleich zu klassischen bioorthogonalen Ligationsreaktionen.

kann. Auch die Anwendungen in der Humanmedizin zur Steigerung der Wirksamkeit von Medikamenten ist denkbar. Dabei könnte durch einen Katalysator das gewünschte Medikament zielgerichtet am gewünschten Ort hergestellt werden und so die therapeutische Breite von bereits genutzten Medikamenten verbessert werden. Diese zwei Beispiele lassen sich mit herkömmlichen stöchiometrisch-bioorthogonalen Werkzeugen ohne Signalverstärkung nur bedingt realisieren.

Für bioorthogonale Katalysereaktionen bieten sich vor allem Übergangsmetallkomplexe an, da diese sich zum einen in der organischen Chemie als potente und vielseitig einsetzbare Katalysatoren bewährt haben. Zum anderen können die elektronischen Eigenschaften sowie die Ligandensphären der Übergangsmetallkomplexe leicht eingestellt werden, sodass die katalytische Effizienz auch unter schwierigen Bedingungen optimiert werden kann. Analog zu den klassischen bioorthogonalen Reaktionen gelten auch für die katalytischen Reaktionen die engen und schwierigen Rahmenbedingung eines lebenden Organismus. Dabei darf weder der bioorthogonale Katalysator noch sein Substrat den Metabolismus des Lebewesens beeinflussen oder für diesen toxisch wirken. Des Weiteren muss der Katalysator stabil genug sein, um die Anwesenheit der zellulären Katalysatorgifte - vor allem Wasser, Luft und Thiole - tolerieren zu können und gleichzeitig reaktiv genug sein, um das Substrat in Gegenwart des zellulären Verbindungsplethoras selektiv umsetzen zu können. Dabei wird eine hohe katalytische Effizienz angestrebt, also eine große Wechselzahl (Eng.: *turnover frequency*; Geschwindigkeitskonstante $k_2 > 10^2 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$) sowie eine hohe Produktivität (Anzahl der Katalysezyklen; Eng.: *turnover number*). Das Substrat darf des Weiteren lediglich durch den Katalysator umgesetzt und nicht in zellulären Stoffwechselreaktion metabolisiert werden.

Trotz der vielen Hürden, die bei der Entwicklung von bioorthogonalen Metallkatalysatoren erfahren werden, muss allerdings angemerkt werden, dass nicht nur im wohldefinierten Reagenzglas der organischen Chemie Metallkatalysatoren gefunden werden. Vor allem in der Biologie, in den Biomolekülen von Lebewesen, spielen Metallverbindungen eine wichtige Rolle. In diesen von der Natur geschaffenen Verbindungen wirken die Metalle nicht nur als inerte, strukturgebende Faktoren, sondern auch als aktive Komponente in Enzymen. Solche Metalloenzyme sind wichtig für die Katalyse von biochemischen Reaktionen und sind aus dem Metabolismus von Lebewesen nicht wegzudenken.^[80–82] Die Omnipräsenz natürlicher Metallkatalysatoren zeigt, dass Metall-katalysierte Reaktionen in einer biologischen Umgebung keine Seltenheit, sondern für die biochemischen Prozesse eines jeden Lebewesen vielmehr alltägliche Routine sind.

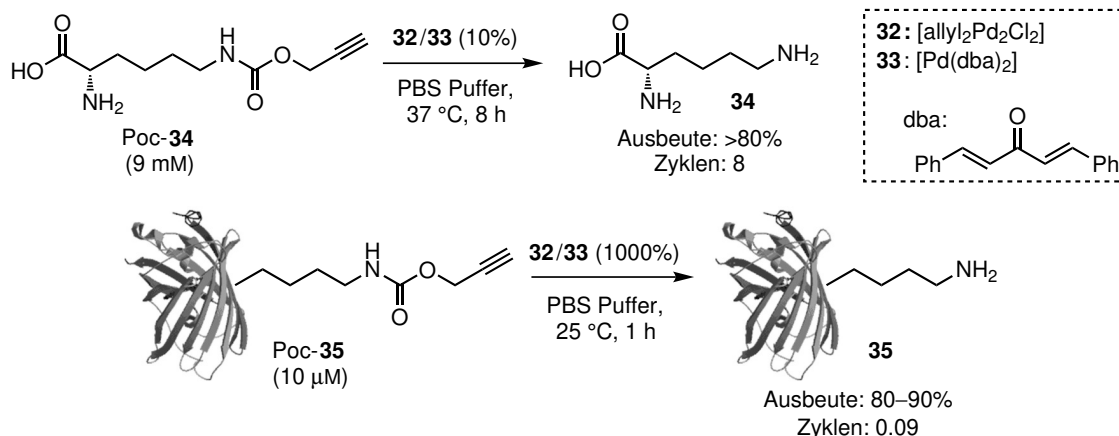
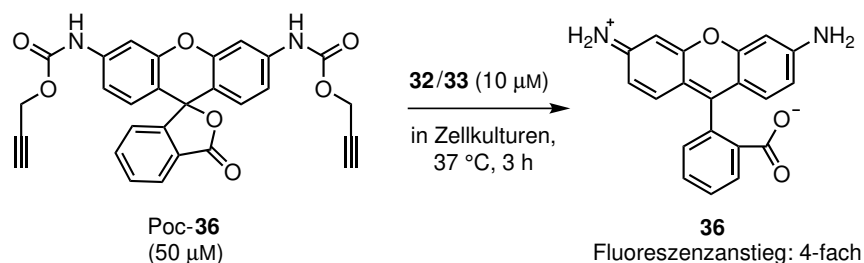
Des Weiteren ist anzumerken, dass in der Regel (Metallo-)Enzyme durch weitere Faktoren in ihrer Umgebung reguliert werden, sodass ihre Reaktivität inhibiert oder aktiviert werden kann. Eine solche Modulation kann - im Gegensatz zu stöchiometrischen Reaktionen - bei einem bioorthogonalen Katalysator ebenfalls erreicht werden (siehe Schema 2.10). Auf diese Weise wird ein artifizielles Enzym geschaffen, mit dem bisher ungeahnte Möglichkeiten in der Messung oder Manipulation biologischer Prozesse eröffnet werden.

Es wurden wie weiter oben bereits beschrieben einige Versuche unternommen, bioorthogonale Ligationsreaktionen durch Metallverbindungen zu katalysieren. Allerdings sind bis heute lediglich Reaktionen bekannt, bei denen der Metallvermittler in mindestens stöchiometrischem Verhältnis zugesetzt werden muss.^[29,38,78,79] Im Gegensatz zu den Ligationsreaktionen sind Aktivierungsreaktionen, bei denen lediglich eine Schutzgruppe entfernt werden muss, aus chemischer Sicht deutlich leichter zu kontrollieren, da lediglich ein Substrat und nicht zwei Reaktanten vorliegen. Trotz dieser einfacheren Reaktionsführung sind auch die bioorthogonalen Aktivierungsreaktionen noch weit davon entfernt, als reale bioorthogonale Katalysereaktion bezeichnet zu werden.^[46,47,83] In der Literatur werden zwar einige Metallverbindungen vorgestellt, die in der Lage sind unter einfachen biologischen Bedingungen wie aufgereinigten Proteinlösungen Reaktionen zu katalysieren. Allerdings wird für die gleichen Metallverbindungen in komplizierteren Umgebungen wie Zellkulturen beobachtet, dass die Katalysezahlen einbrechen und schließlich bestenfalls ein stöchiometrisches Verhalten vorliegt. Obwohl bis heute auch für die bioorthogonalen Aktivierungsreaktionen kein Katalysator existiert, wird dennoch im Folgenden eine Auswahl potenter Kandidaten vorgestellt.

2.3.4. Palladium-vermittelte Aktivierungsreaktion

P. Chen berichtete, dass überraschend einfache Palladium-Komplexe in lebenden humanen Zellkulturen für die Aktivierung geschützter Moleküle sowie Proteine eingesetzt werden können (siehe Schema 2.11).^[84] Dazu wurde zu Beginn gezeigt, dass verschiedene Luft-stabile Palladium-Spezies in der Lage sind die Zellmembran leicht zu passieren. Anschließend wurde für die identifizierten Palladium-Komplexe $[\text{Allyl}_2\text{Pd}_2\text{Cl}_2]$ (**32**) und $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ (**33**; dba = Dibenzylidenacetone) ein geeignetes Substrat gesucht. Für ein solches Katalysator-Substrat-Paar wurden Propargyloxycarbonyl (Poc) geschützte Amine identifiziert. Es wurde gezeigt, dass in PBS-Puffer das Poc-Substrat effizienter umgesetzt wird, als das homologe Alloc-Substrat. Im Detail wurde beobachtet, dass eine Katalysatorbeladung von 10% nach acht Stunden bei 37 °C zu einem Umsatz von 80% für das geschützte Lysin Poc-**34** (9 mM) führt. Auf diese Weise konnten entsprechend acht Katalysezyklen erreicht werden. Wurde dieses Prinzip allerdings auf Proteine wie dem GFP (Poc-**35**, 10 µM) übertragen, so reduzierte sich die katalytische Produktivität drastisch auf 0.1 Katalysezyklen. Es wurde dabei angenommen, dass diese geringere Effizienz auf die nicht-spezifische Bindung der Palladium-Spezies an die Proteine zurückgeführt werden kann. Dieses Phänomen wurde schon mehrfach bei der Verwendung von Palladium in biologischen Systemen beschrieben.^[31,32,36]

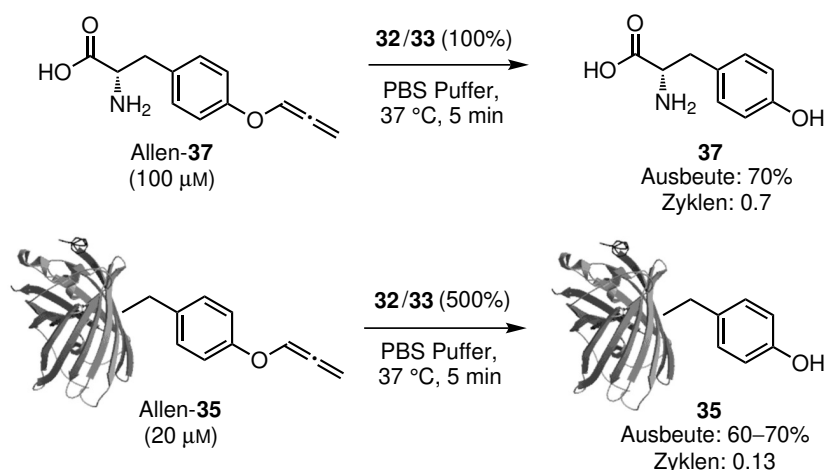
Als P. Chen schließlich die Komplexe auf zelluläre Bedingungen anwendete, wurde zu Beginn die Zytotoxizität untersucht. Dabei konnte für die optimierten Bedingungen mit einer Palladium-Konzentration von 10 µM keine signifikante Toxizität in sechs humanen Zell-

A (Physiologische Bedingungen):**B (In lebenden menschlichen Zellen):**

Schema 2.11. Chemische Aktivierung Poc-geschützter Amine mit den Palladium-Verbindungen **32** und **33** unter physiologischen Bedingungen und in lebenden menschlichen Zellkulturen.^[84]

kulturen nach einer Inkubationszeit von 48 Stunden festgestellt werden. Aufgrund dieser hohen Biokompatibilität wurden die Palladium-Komplexe zur Aktivierung des fluorogenen Substrates Poc-**36** (50 μM) in lebenden Zellkulturen angewendet. Dabei konnte nach drei Stunden allerdings nur ein moderater Fluoreszenzanstieg um den Faktor 4 beobachtet werden. Abschließend wurde gezeigt, dass diese Aktivierungsstrategie in lebenden Zellen nicht nur auf kleine Moleküle anwendbar ist, sondern auch auf größere Biomoleküle wie Enzyme. Dazu wurden Zellkulturen, welche die geschützte Phosphotreonin Lyase Poc-OspF exprimierten, mit den Palladium-Komplexen inkubiert. Es konnte gezeigt werden, dass etwa 30% des Enzyms aktiviert werden.

Dieses Konzept der Aktivierung geschützter Amine wurde in einer weiteren Arbeit von P. Chen auf die Aktivierung geschützter Phenole übertragen (siehe Schema 2.12).^[85] Dazu wurde an Stelle einer Poc-Schutzgruppe ein Allen-Ether verwendet sowie die bereits vorgestellten Palladium-Komplexe **32** und **33**. Es wurde beschrieben, dass die Aktivierung von aufgereinigten Proteinen in PBS-Puffer und von exprimierten Proteinen in menschlichen Zellkulturen möglich ist. Dabei wurde die selbe katalytische Produktivität wie bei der Amin-Aktivierung beobachtet. Die Reaktionsgeschwindigkeit konnte allerdings um den Faktor 10–100 verbessert werden, sodass die Komplexe nun in PBS-Puffer bei 37 °C eine Geschwindigkeitskonstante von 10¹ M⁻¹s⁻¹ erreichten. Das geschützte GFP-Protein Allen-**35** (20 μM) konnte dadurch in PBS-Puffer mit fünf Äquivalenten der Palladium-Komplexe zu etwa 70% aktiviert werden. In entsprechender Weise wurde in lebenden menschlichen Zellen das exprimierte Allen-GFP mit einer Palladium-Konzentration von 20 μM zu 30–50% umgesetzt.

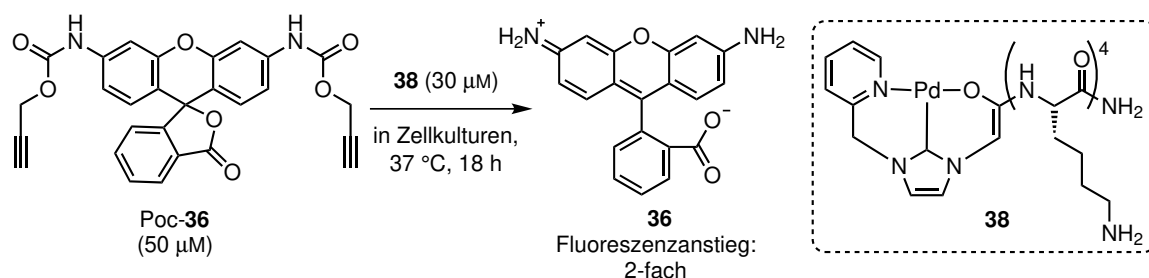


Schema 2.12. Chemische Aktivierung Allen-geschützter Phenole mit den Palladium-Komplexen **32** und **33** unter physiologischen Bedingungen.^[85]

Die Biokompatibilität der vorgestellten einfachen Palladium-Verbindungen durch P. Chen ist zwar beeindruckend und lässt auf eine generelle Aktivierungsstrategie Poc-geschützter Amine sowie Allen-geschützter Phenole hoffen, allerdings sollte die starke Abnahme der katalytischen Effizienz bei der Anwesenheit von Biomolekülen und in lebenden Zellen hinterfragt werden. Auch wenn keine offensichtliche Toxizität vorliegt, wird das unspezifisch gebundene Palladium einen Effekt auf die Zellkulturen haben und zudem eine Anwendung in höheren Organismen unterbinden.

M. Bradley konnte zeigen, dass die Stabilität dieser einfachen Palladium-Komplexe durch *N*-heterocyclische Carbene (NHC) deutlich verbessert und damit gleichzeitig die Biokompatibilität weiter erhöht werden kann (siehe Schema 2.13).^[86] Dabei wurde beobachtet, dass der Lysin-modifizierte Palladium-Komplex **38** durch die positive Ladung ähnlich effizient von menschlichen Zellen aufgenommen wird, wie die von P. Chen vorgestellten Palladium-Verbindungen. Der NHC-Komplex zeigte allerdings im Vergleich zu den Verbindungen **32** und **33** eine deutlich geringere Zytotoxizität, sodass selbst bei einer hohen Konzentration von 200 μM und einer Inkubationszeit von 24 Stunden keine Reduktion in der Zellüberlebensrate festgestellt werden konnte. Auch nach der Aufnahme in das Zellinnere konnte der Komplex **38** (30 μM) noch Poc-Substrate wie das fluorogene Poc-**36** (50 μM) aktivieren. Dabei wurde aber, vergleichbar mit den Ergebnissen von P. Chen, lediglich ein moderater Anstieg der Fluoreszenz um den Faktor zwei gemessen. Dringende Fragen zur katalytischen Effizienz wie der Produktivität oder der Kinetik konnten in dieser Arbeit aber nicht beantwortet werden. Es wurde lediglich deutlich, dass die Reaktion relativ langsam abläuft, so dass in PBS-Puffer das Poc-**36** (50 μM) bei einer Katalysatorbeladung von 10% selbst nach 24 Stunden noch nicht vollständig umgesetzt wurde.

Um die unspezifische Bindung von Palladium sowie mögliche zytotoxische Effekte auszuschließen, entwickelte M. Bradley zudem eine immobilisierte Variante katalytisch aktiver Palladium-Komplexe und strebte ein multifunktionelles und biokompatibles Trägersystem an.^[87] Dazu wurden Mikropartikel (200–500 nm)^[33,34] und Makropartikel (150 μm)^[88–90] aus Polystyrol vorgestellt, welche immobilisierte Palladium-Nanopartikel (5 nm) tragen. Es konnte gezeigt werden, dass die Palladium-Mikropartikel **39** (500 nm) das fluorogene Alloc-**36** unter biologisch relevanten Bedingungen und in lebenden Zellen aktivieren kön-

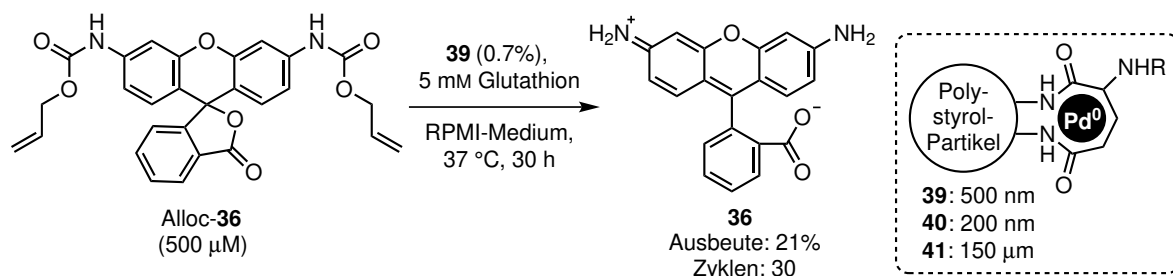
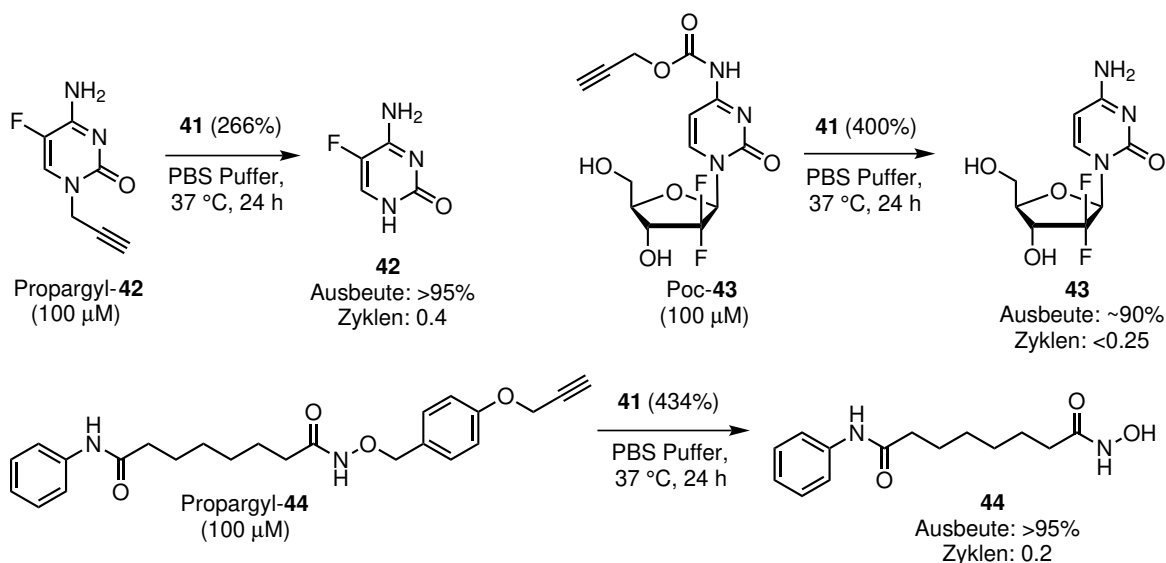


Schema 2.13. Chemische Aktivierung von Poc-geschütztem Rhodamin (Poc-36) mit dem Palladium-Komplex **38** in lebenden menschlichen Zellkulturen.^[86]

nen.^[34] Dabei wurden im Zellkulturmedium RPMI mit einer Substratkonzentration von 500 μM und der Anwesenheit von Glutathion (5 mM) bis zu 30 Katalysezyklen erreicht (siehe Schema 2.14). Interessanterweise konnte dabei gezeigt werden, dass die Anwesenheit der Thiole - welche normalerweise eine rasche Deaktivierung der Metallkatalysatoren^[91,92] zur Folge haben - die katalytische Produktivität um den Faktor sieben erhöhen.

Als HeLa-Zellkulturen mit den Mikropartikeln **39** inkubiert wurden, konnte beobachtet werden, dass die Partikel im Verlauf von 24 Stunden in die Zelle aufgenommen werden und immer noch in der Lage sind Reaktionen durchzuführen. Dabei wurde unter anderem die Aktivierung von Alloc-**36** (30 μM) durchgeführt und ein Anstieg der Fluoreszenzintensität im Zytoplasma beobachtet. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Mikropartikel nach einer Inkubation von 48 Stunden eine geringe Zytotoxizität besitzen. Dieser erste Erfolg motivierte die Gruppe die Zellaufnahme zu verbessern, sodass ein neues Mikropartikel mit kleinerem Durchmesser (200 nm; **40**) entwickelt wurde. Das Partikel ist zudem mit dem zyklischen RGDfE-Peptid modifiziert.^[33] Das Peptid mit dem RGD-Motiv bindet an extrazelluläre Membranproteine wie Integrin und ermöglicht so, neben einer zielgerichteten Therapie gegenüber bestimmten Zelllinien, auch eine verbesserte zelluläre Aufnahme.^[93] Auf diese Weise konnte die Zeit zur Zellaufnahme deutlich verkürzt werden, sodass sich bereits nach einer Stunde die Mikropartikel in endozytotischen Vesikeln anreicherten. Allerdings wurde für die bessere Zellaufnahme toleriert, dass die katalytische Produktivität deutlich abnahm, sodass bei der Aktivierung von Alloc-Substraten in PBS-Puffer nur noch 1–2 Katalysezyklen beobachtet wurden. Auch die langsame Reaktionskinetik konnte nicht verbessert werden.

Um die medizinische Anwendung weiter voranzutreiben, strebten A. Unciti-Broceta und M. Bradley zudem Implantate für die extrazelluläre Medikamentenaktivierung an.^[88–90] Ein solches Implantat kann durch einen chirurgischen Eingriff zum Beispiel in einem Tumor platziert werden und so, lokal begrenzt, Medikamente aktivieren. Auf diese Weise kann die Wirkung gezielt im Krebsgewebe freigesetzt und dadurch die therapeutische Breite bereits genutzter Medikamente erweitert werden. Eine Vorstufe dazu sind die vorgestellten Makropartikel **41**. Diese Partikel sind deutlich größer als eine menschliche Zelle und zudem durch eine schützende Polyethylenglykolschicht umgeben, sodass die Partikel nur begrenzt mit den Zellen interagieren und nicht aufgenommen werden können. Die Makropartikel haben das gleiche katalytische Zentrum wie die Mikropartikel und wurden in der Aktivierung der Alloc-, Poc- und Propargyl-geschützten Krebsmedikamente 5-Fluoruracil (**42**)^[89], Gemcitabin (**43**)^[88] und Vorinostat (**44**)^[90] eingesetzt (siehe Schema 2.14). Die Aktivierung von Propargyl-Fluoruracil (100 μM) mit den Makropartikeln

A (Mikropartikel unter biologisch relevanten Bedingungen):**B (Makropartikel unter physiologischen Bedingungen):**

Schema 2.14. Chemische Aktivierung von Alloc-, Poc- und Propargyl-geschützter Substrate mit den Mikro- und Makropartikeln **39** (A) und **41** (B). [33,34,88–90]

(266 µM Pd) führte in PBS-Puffer bei 37 °C zu einem vollständigen Umsatz nach 24 Stunden, sodass 0.4 Katalysezyklen resultieren. Obwohl dabei im HPLC-Chromatogramm eine große Anzahl an Nebenprodukten beobachtet wurde, führten die Autoren zelluläre Studien durch. Dazu wurden menschliche Zellen mit Propargyl-**42** (0.1–100 µM) und Makropartikeln (etwa 200 µM Pd) versetzt und nach einer Inkubationszeit von fünf Tagen eine deutlich reduzierte Überlebensrate beobachtet. Es ist dabei hervorzuheben, dass der gemessene IC_{50} -Wert des freien Medikaments mit dem entschützten Medikament nach der chemischen Aktivierung übereinstimmt, sodass von einem vollständigen Umsatz ausgegangen werden kann. Ähnliche Resultate wurden für Poc-**43** beobachtet, allerdings mit einer geringeren katalytischen Effizienz. Für Vorinostat (**44**) wurde in Kombination mit einem selbst auflösenden Linker die schnellste Kinetik für die vorgestellten Mikro- und Makropartikel gemessen, sodass bei einem Einsatz von mehr als 4 Äquivalenten Palladium und einer Substratkonzentration von 100 µM in PBS-Puffer ein vollständiger Umsatz nach 24 Stunden beobachtet werden konnte. Dabei wurde für die Geschwindigkeitskonstante k_2 der Wert $10^{-4} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ bestimmt und somit die langsame Kinetik, der von P. Chen vorgestellten Palladium-Verbindungen **32** und **33**, noch weiter unterboten.

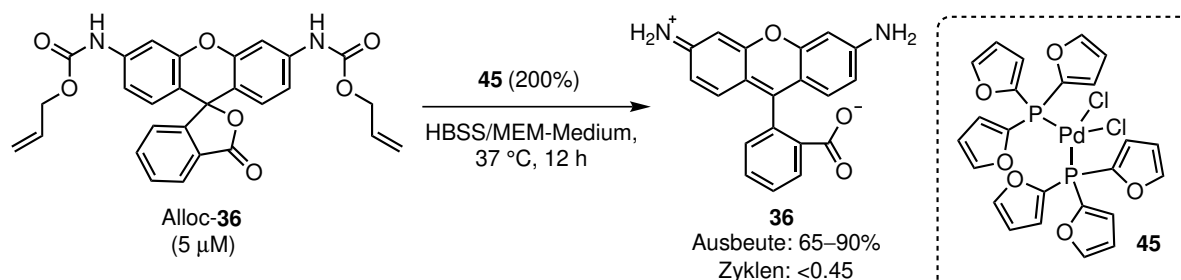
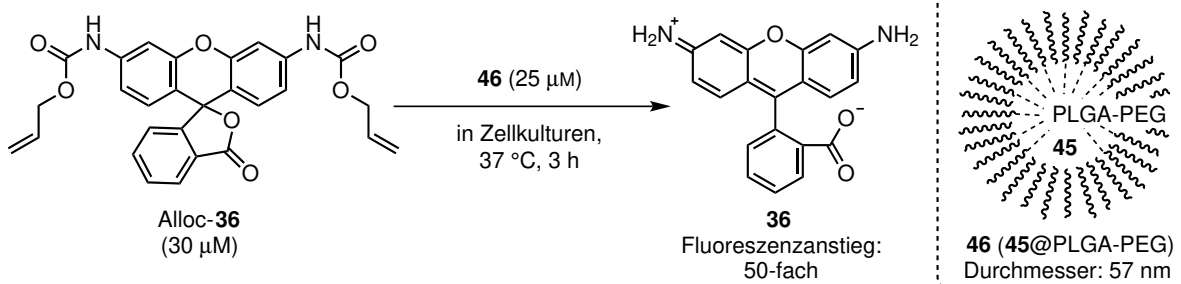
Des Weiteren untersuchten A. Unciti-Broceta and M. Bradley die Zytotoxizität der Partikel und fanden für die Makropartikel einen IC_{50} -Wert von etwa 2 mg/mL (500 µM Pd)

nach einer Inkubation von fünf Tagen. Während ihrer Studie mit Zebrafischen konnte zudem gezeigt werden, dass eine Partikelimplantat im Dottersack die normale Entwicklung der Embryonen nicht behindert und dass die Partikel immer noch in der Lage waren Substrate umzusetzen.

Das Konzept eines artifiziellen Organells von A. Unciti-Broceta und M. Bradley kann interessante Applikationen nach sich ziehen.^[83,94] Dies wurde zum Teil dadurch bestätigt, dass die vorgestellten Partikel durch die einfache Immobilisierung die unspezifische Palladiumbindung an Biomoleküle verhindern konnten. Gegenüber den von P. Chen vorgestellten Palladium-Komplexen konnten so als direkte Folge die zytotoxischen Effekte reduziert und die zellulär tolerierte Palladium-Konzentration deutlich angehoben werden. Es stellt sich allerdings die Frage, ob die Partikel modifiziert werden können, sodass eine gesteigerte katalytische Produktivität und Kinetik resultieren. Zudem muss geprüft werden, ob der Palladium-Katalysator auf extrazelluläre Anwendungen und endozytotische Vesikel beschränkt ist, oder ob dieser auch im Zytosol oder in anderen Organellen verwendet werden kann.

R. Weissleder kombinierte die vorgestellten aktuellen Methoden zur bioorthogonalen Palladiumchemie (Ligandenvariation/Nanopartikel) und konnte so Aktivierungsreaktionen nicht nur in menschlichen Zellkulturen, sondern erstmals auch in lebenden Mäusen durchführen (siehe Schema 2.15).^[95] Zu Beginn wurde unter biologisch relevanten Bedingungen nach einem geeigneten Katalysator-Substrat-Paar gesucht. Als Lösungsmittel wurde dazu HBSS- und MEM-Medium gewählt. Das HBSS-Medium ist dem PBS-Puffer ähnlich und hat eine deutlich einfachere Zusammensetzung als das MEM-Medium, das für die Kultivierung von menschlichen Zellen verwendet wird. Es konnte gezeigt werden, im Widerspruch zu den Ergebnissen von P. Chen, dass die Aktivierung der Alloc-Substrate effizienter abläuft als die Aktivierung der Poc-Substrate. Mit dem Substrat Alloc-Rhodamin (5 μM) zeigte der Komplex $[\text{PdCl}_2(\text{TFP})_2]$ (**45**; $\text{TFP} = \text{Tri}(2\text{-furyl})\text{phosphin}$)^[96] die größte Effizienz. Dabei wurde im HBSS-Medium und im MEM-Medium nach 12 Stunden und bei 37 °C mit zwei Äquivalenten Palladium 90% bzw. 65% Umsatz beobachtet, sodass weniger als 0.45 Katalysezyklen resultieren. Trotz dieser geringen Produktivität erreichte der neue Palladium-Komplex einen deutlich größeren Umsatz, als die von P. Chen vorgestellten Verbindungen. Unter den gleichen Bedingungen aktivierten die Komplexe **32** und **33** weniger als 15% des Alloc-Rhodamins. Die Reaktionskinetik wurde für die Aktivierung von Alloc-Doxorubicin (5 μM) untersucht und es konnte gezeigt werden, dass mit 10 μM Palladium in HBSS-Medium nach einer Stunde 80% des Substrates umgesetzt wird. Daraus resultiert eine Geschwindigkeitskonstante k_2 von etwa $10^2 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. Der Komplex **45** besitzt damit die bisher schnellste Kinetik für Palladium-vermittelte Aktivierungsreaktionen geschützter Amine.

Trotz der niedrigen katalytischen Produktivität wendete R. Weissleder anschließend den Palladium-Komplex **45** in menschlichen Zellkulturen und in lebenden Mäusen an. Die geringe Wasserlöslichkeit machte es nötig, dass der Komplex mit einem Trägersystem kombiniert werden musste. Dazu wurde der Palladium-Komplex mit PLGA-PEG Nanopartikeln kombiniert (**46**), sodass dieser im hydrophoben Kern der Nanopartikel absorbiert wurde. Der Komplex ist nur lose gebunden, sodass während der Inkubation im Medium etwa 50% des Komplexes im Verlauf von 20 Stunden aus den Nanopartikeln herausgelöst wurden. In Zellkulturen aktivierten die Nanopartikel **46** Alloc-Rhodamin mit einer 10-fach grö-

A (Physiologische Bedingungen):**B (In lebenden menschlichen Zellen):**

Schema 2.15. Chemische Aktivierung von Alloc-geschütztem Rhodamin (Alloc-36) mit dem Palladium-Komplex **45** (A) und dem Nanopartikel **46** (B) unter physiologischen Bedingungen und in lebenden menschlichen Zellen.^[95]

ßeren Effizienz im Vergleich zu den bereits beschriebenen Palladium-Verbindungen. Im Detail wurde gezeigt, dass im Zytoplasma von Zellen, die mit Alloc-36 (30 μM) und den Nanopartikeln (25 μM) inkubiert wurden, ein 50-facher Anstieg der Fluoreszenzintensität gemessen werden konnte. Während der Aktivierung von Alloc-Doxorubicin in Zellkulturen wurde beobachtet, dass das geschützte Zytostatikum die Zellproliferation nur mäßig hemmt und einen IC_{50} -Wert von 18 μM besitzt. Wurden allerdings die Zellen mit Alloc-Doxorubicin und den Nanopartikeln (70 μM) inkubiert, so zeigte sich eine Reduzierung des IC_{50} -Wertes um das 690-fache auf 26 nM. Aus diesen Werten wurde geschlossen, dass praktisch ein vollständiger Umsatz des geschützten Medikamentes erfolgt. Des Weiteren wurde beobachtet, dass sich die 57 nm großen Nanopartikel mit Hilfe des EPR-Effektes im Tumorgewebe von Mäusen anreichern und dabei immer noch in der Lage sind Alloc-Doxorubicin umzusetzen. Dabei wurde das Medikament selektiv im Krebsgewebe und nicht systemisch aktiviert, sodass als Resultat das Tumorstadium verringert und die Überlebensrate der Mäuse verlängert werden konnte. In Kontrollexperimenten wurde in verschiedenen menschlichen Zellkulturen gezeigt, dass die Nanopartikel lediglich eine geringe Toxizität besitzen ($\text{IC}_{50} = 113\text{ } \mu\text{M}$).

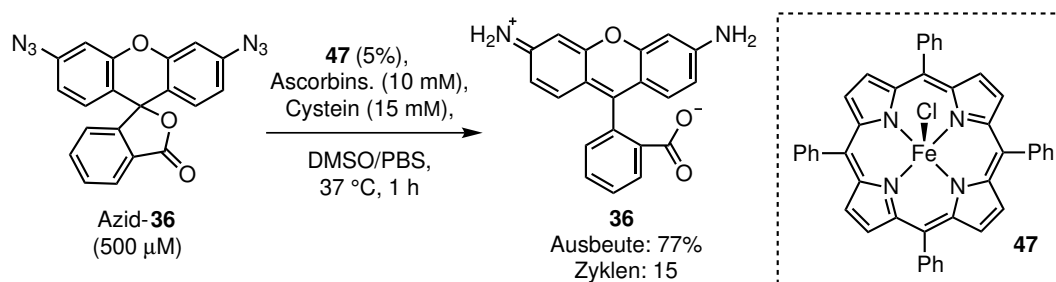
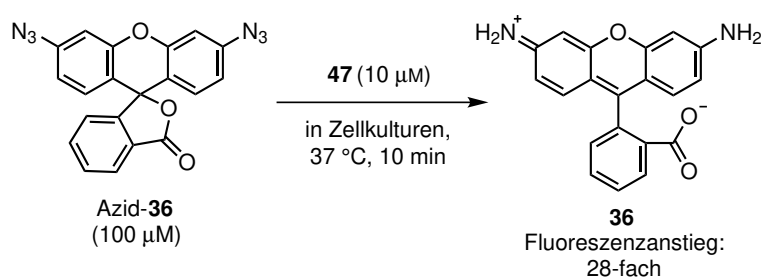
Vergleichend kann gesagt werden, dass die vorgestellten Palladium-Verbindungen und die verschiedenen Katalysator-Substrat-Paare ein erster Schritt in die richtige Richtung darstellen. Allerdings muss auch angemerkt werden, dass die katalytische Effizienz bei allen existierenden Systemen zu gering ist. Lediglich für die Mikropartikel mit immobilisierten Palladium-Nanopartikeln (**39**) konnte in der Aktivierung Alloc-geschützter Amine ein katalytisches Verhalten unter verschärften biologischen Bedingungen (humanes Zellkulturmedium) erreicht werden. Die Produktivität von allen anderen vorgestellten Verbindungen liegt deutlich niedriger und konnte seit der ersten Veröffentlichung zu Palladium-

vermittelten Aktivierungsreaktionen in 2011 durch M. Bradley nicht weiter gesteigert werden.^[34] Trotz der vergleichsweise hohen Produktivität der Palladium-Partikel **39** gegenüber den anderen Palladium-Komplexen, zeigen die katalytischen Nanopartikel aber eine zu langsame Kinetik, um für Applikationen in lebenden Tieren eingesetzt werden zu können. Neben den Nanopartikeln zeigen praktisch alle anderen Palladium-Verbindungen in der Aktivierung Alloc-, Poc- oder Propargyl-geschützter Amine ebenfalls eine zu langsame Kinetik. Es wurden zwar nur selten kinetische Untersuchungen durchgeführt, allerdings wird ein Reaktionsabschluss oft erst im Verlauf von Stunden und mit einem Überschuss an Palladium erreicht, sodass auf eine Geschwindigkeitskonstante von $\ll 10^{-1} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ geschlossen werden kann. Lediglich drei Katalysator-Substrat-Paare reagieren in einer akzeptablen Reaktionsgeschwindigkeit ab: Die Aktivierung der Allen-Phenole mit $[\text{Allyl}_2\text{Pd}_2\text{Cl}_2]$ (**32**) und $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ (**33**) erreichen eine Geschwindigkeitskonstante von etwa $10^1 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ sowie die Aktivierung der Alloc-Amine mit $[\text{PdCl}_2(\text{TFP})_2]$ (**45**) eine Konstante von etwa $10^2 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. Vor allem die schnelle Kinetik des von R. Weissleder eingesetzten Palladium-Komplexes **45** ermöglichte erstmals eine Palladium-vermittelte Aktivierungsreaktion in lebenden Mäusen. Damit wird deutlich, wie wichtig die Verbesserung der katalytischen Effizienz für zukünftige Metall-Aktivatoren ist.

2.3.5. Eisen-vermittelte Aktivierungsreaktion

Um das Repertoire an Katalysator-Substrat-Paaren zu erweitern, untersuchte E. Meggers Azide als mögliche Schutzgruppen für funktionale Amine (siehe Schema 2.16).^[97] Unter physiologischen Bedingungen wurden verschiedene Metall-Ionen und Porphine untersucht und es wurde herausgefunden, dass der Eisen-Komplex $[\text{Fe}(\text{TPP})\text{Cl}]$ (**47**; TPP = 5,10,15,20-Tetraphenyl-21*H*,23*H*-porphin) die Reduktion aromatischer Azide zu ihren entsprechenden Aminen katalysiert. Als der Eisen-Komplex (5%) und das Azid-**36** (500 μM) in DMSO/PBS-Puffer (1:1) und in der Anwesenheit von 5 mM Cystein zur Reaktion gebracht wurde, konnten nach einer Stunde lediglich 13% Umsatz beobachtet werden. Als allerdings die Konzentration der Reduktionsmittel erhöht wurde (10 mM Ascorbinsäure, 15 mM Cystein), konnte das Substrat zu 77% aktiviert werden, sodass 15 Katalysezyklen resultierten. Motiviert durch die relativ hohe katalytische Produktivität und Reaktionsgeschwindigkeit, setzten die Autoren das Katalysator-Substrat-Paar in menschlichen Zellen ein. Dabei wurden HeLa-Zellen mit dem Azid-Rhodamin (100 μM) sowie dem Eisen-Komplex (10 μM) inkubiert. Bereits nach 10 Minuten konnte im Zytoplasma ein Anstieg der Fluoreszenzintensität um das 28-fache beobachtet werden.

Im Vergleich zu den bereits vorgestellten Aktivierungsreaktionen mit Palladium überzeugt die Eisen-katalysierte Reaktion durch eine relativ hohe katalytische Produktivität und Reaktionsgeschwindigkeit. Der Komplex ist synthetisch leicht zugänglich und unter physiologischen Bedingungen stabil. Die schlechte Löslichkeit und Hydrophobizität des Komplexes werden allerdings einen Einfluss auf die Anwendung in höheren Organismen oder lebenden Tieren haben. Es ist fraglich, ob mit dem bestehenden Porphinsystem die katalytische Effizienz weiter gesteigert werden kann, oder ob ein anderes Ligandensystem gewählt werden muss. Des Weiteren fehlen bisher zytotoxische Untersuchungen.

A (Physiologische Bedingungen):**B (In lebenden menschlichen Zellen):**

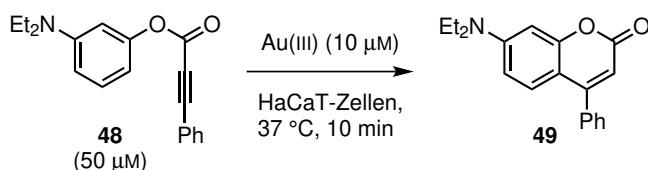
Schema 2.16. Chemische Aktivierung von Azid-geschütztem Rhodamin (Azid-36) mit dem Eisen-Komplex 47 unter physiologischen Bedingungen und in lebenden menschlichen Zellen.^[97]

2.3.6. Gold-vermittelte Aktivierungsreaktion

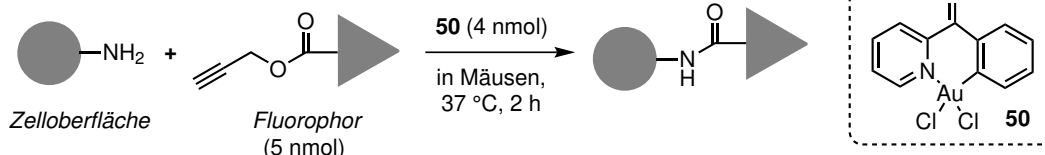
Bisher waren für die Anwendung in biologischen Systemen nur einige intramolekulare Zyklisierungsreaktionen mit Gold(I)/(III)-Ionen bekannt.^[98–103] Diese Systeme beschränkten sich auf die Detektion von Gold-Ionen in wässriger Lösung und in menschlichen Zellen (siehe Schema 2.17). Sowohl Gold(I) als auch Gold(III) besitzen eine hohe Alkinophilie, sodass in biologischen Umgebungen Alkine selektiv koordiniert und diese für einen nukleophilen Angriff aktiviert werden können.^[100] Die leichte Reduzierbarkeit der Gold(III)-Ionen im reduktiven Zellmilieu, die hohe Bindungskonstante zwischen Gold(I) und Schwefelverbindungen sowie die hohe Toxizität der Gold-Ionen verhinderten allerdings weitere Applikationen unter biologischen Bedingungen. Erst die Synthese eines stabilen Gold(III)-Komplexes durch K. Tanaka ermöglichte den Einsatz von Gold in lebenden Tieren.^[104] Der Autor zeigte dabei, dass der Gold-Komplex **50** zur selektiven Markierung von Organen in lebenden Mäusen eingesetzt werden kann. Durch die Koordination des Gold-Komplexes an das Alkin wird der Propargyl-Ester gespalten und in einer Amidbindung an Amine der Zelloberfläche gebunden.

Neben diesen Beispielen zeigte A. Unciti-Broceta in 2017, dass immobilisierte Gold-Nanopartikel in der Lage sind in Zellkulturmedium und in Zebrafischembryos Aktivierungsreaktionen durchzuführen.^[105] Die Gold-Nanopartikel wurden nicht frei in Lösung, sondern in Polystyrol-Partikel verankert verwendet (**51**; siehe Abbildung 2.18). Auf diese Weise sollte die irreversible Bindung durch Biomoleküle verhindert werden. Besonders die Koordination von Schwefelverbindungen an Gold-Nanopartikel sorgen normalerweise dafür, dass die Nanopartikeloberfläche vollständig besetzt und damit für die Katalyse deaktiviert wird. Es konnte aber gezeigt werden, dass die Gold-Partikel **51** in lebenden Systemen in der Lage sind Propargyl-Reste zu entfernen und damit verschiedene Substrate zu aktivie-

H.-J. Kim (2010):



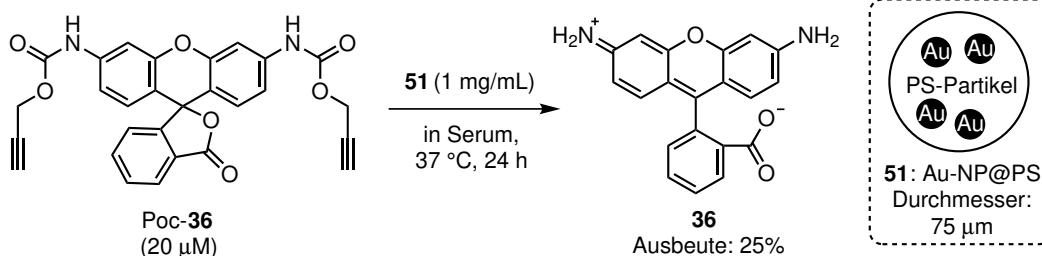
K. Tanaka (2017):



Schema 2.17. Beispiele von Gold-vermittelten Reaktionen unter biologischen Bedingungen. Intramolekulare Zyklisierung (H.-J. Kim) zur Detektion von Gold-Ionen in Wasser und menschlichen Zellen sowie Amidbildung (K. Tanaka) zur Markierung von Organen in lebenden Mäusen.^[101,104]

ren. Neben einem Fluorophor wurden auch verschiedene Zytostatika aktiviert und damit das Zellsterben eingeleitet. Trotz dieser potenten Strategie wurde in der vorgestellten Arbeit deutlich, dass die Partikel trotz aller Bemühungen durch Schwefelverbindungen deaktiviert werden. Um weiterhin eine Aktivität im biologischen Milieu zu gewährleisten, wurden die Partikel im Überschuss verwendet. Auch wenn der Autor damit das erste Mal Aktivierungsreaktionen mit Gold in lebenden Systemen präsentieren konnte, so fehlen dennoch wichtige Untersuchungen zur katalytischen Produktivität und Kinetik. Diese mangelhafte Beschreibung ist der Grund dafür, sodass keine Einordnung gegenüber den anderen bisher beschriebenen Metallverbindungen möglich ist.

A. Unciti-Broceta (2017):



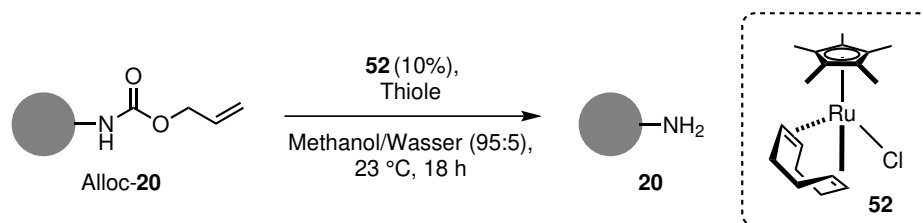
Schema 2.18. Chemische Aktivierung Propargyl-geschützter Substrate durch die Gold-Nanopartikel **51** in Blutserum.^[105]

2.3.7. Ruthenium-vermittelte Aktivierungsreaktion

Neben den bereits beschriebenen bioorthogonalen Aktivierungsreaktionen mit Gold, Eisen und Palladium werden in der Literatur vor allem Katalysator-Substrat-Paare mit Ruthenium-Komplexen und Alloc-geschützten Aminen beschrieben. Im Folgenden wird die Entwicklungsarbeit von E. Meggers sowie die entsprechenden Anwendungsbeispiele anderer Autoren vorgestellt.

Katalysatoren der ersten Generation

In 2006 begannen C. Streu und E. Meggers in einer einführenden Arbeit verschiedene Katalysator-Substrat-Paare für unterschiedliche Reaktionen unter variierenden biologisch relevanten Bedingungen zu untersuchen.^[106] Dabei konnte gezeigt werden, dass der Ruthenium-Komplex $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{COD})\text{Cl}]$ (**52**; COD = 1,5-Cyclooctadien) die Aktivierung Alloc-geschützter Amine in biologischen Systemen katalysieren kann (siehe Schema 2.19).^[107] Im Detail wurde dazu zu Beginn die katalytische Effizienz des COD-Komplexes **52** in Methanol bei Anwesenheit von Wasser, Luft und Thiolen bestimmt. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Anwesenheit von 5% Wasser sowie Luftsauerstoff keinen nennenswerten Einfluss auf die katalytische Effizienz besitzt (siehe Tabelle 2.1, Eintrag 1–3). Weiterhin wurde beschrieben, dass Thiole eine entscheidende Rolle im Katalysezyklus spielen, da deren Abwesenheit zu keinem Umsatz führt. Werden allerdings aliphatische oder aromatische Schwefelverbindungen als Additive verwendet, so wird eine deutliche Umsatzsteigerung beobachtet (siehe Tabelle 2.1, Eintrag 4–6).



Schema 2.19. Chemische Aktivierung Alloc-geschützter Amine mit dem Ruthenium-Komplex **52**.^[107]

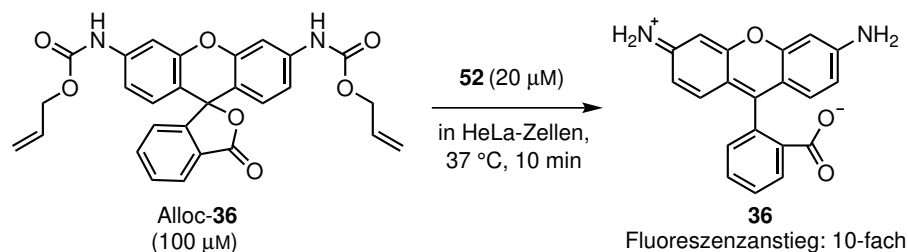
Tabelle 2.1. Chemische Aktivierung von Alloc-geschütztem 4-Methylanilin mit dem Komplex **52**.^[a]^[107]

Eintrag	Thiol	Lösungsmittel	Atmos.	Temp.	Ausbeute
1	PhSH	MeOH/H ₂ O (95:5)	Luft	RT	89%
2	PhSH	MeOH	Luft	RT	93%
3	PhSH	MeOH/H ₂ O (95:5)	Argon	RT	96%
4	keine Thiole	MeOH/H ₂ O (95:5)	Luft	RT	0%
5	PhSH+Ph(CH ₂) ₂ SH	MeOH/H ₂ O (95:5)	Luft	RT	93%
6	PhCH ₂ CH ₂ SH	MeOH/H ₂ O (95:5)	Luft	RT	34%
7	PhCH ₂ CH ₂ SH	MeOH/H ₂ O (95:5)	Luft	37 °C	67%

^a Reaktionsbedingungen: 4-Methylanilin (200 mM), **52** (20 mM), Thiol (1 M), bei 23 °C und über Nacht. Die Ausbeute wurde mit Hilfe von GC bestimmt.

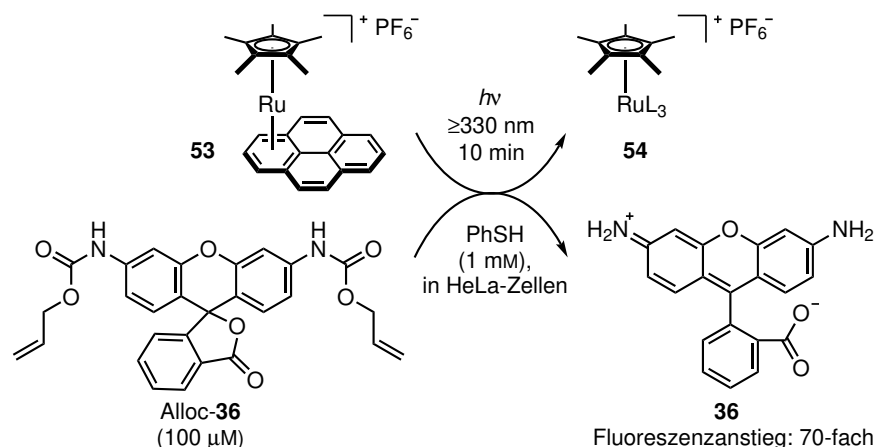
Um eine größere biologische Relevanz gewährleisten zu können, wurde die katalytische Effizienz des COD-Komplexes zudem in *E. coli*-Zelllysate und in menschlichen Zellkulturen bestimmt. Dabei konnte gezeigt werden, dass in Zelllysate und bei Anwesenheit von Glutathion (3.5 mM) der COD-Komplex (100 μM) bei einer Substratkonzentration von 500 μM acht Katalysezyklen (80% Umsatz) erreichen kann - allerdings nur bei Zugabe von Thiophenol. Ohne das Additiv wurde ein geringerer Umsatz von lediglich 6% beobachtet. Anschließend wurden HeLa-Zellkulturen mit dem Alloc-geschützten Rhodamin (Alloc-**36**; 100 μM) inkubiert und der Fluoreszenzanstieg nach Zugabe des COD-Komplexes (20 μM) gemessen (siehe Schema 2.20). Ohne Thiophenol stieg die Intensität des Fluoreszenzsignals

im Zytoplasma nach 10 Minuten nur um das 3.5-fache an, allerdings mit Thiophenol um das 10-fache. Des Weiteren wurde in Kontrollexperimenten gezeigt, dass der Komplex **52**, das Additiv Thiophenol und das Substrat Alloc-**36** während der kurzen Inkubationszeit von etwa 30 Minuten - die für die Aufnahme der fluoreszenzmikroskopischen Bilder nötig ist - die Viabilität der HeLa-Zellen nicht reduzieren wird.



Schema 2.20. Chemische Aktivierung Alloc-geschützten Rhodamins (Alloc-**36**) mit dem Ruthenium-Komplex **52** in lebenden HeLa-Zellen.^[107]

P. Sasmal und E. Meggers präsentierten in 2012 mit dem Pyren-Sandwichkomplex **53** eine photoaktivierbare Version des COD-Komplexes **52**.^[108] Der Präkatalysator **53**, der einen substitutionslabilen Pyren-Liganden trägt, ist unter physiologischen Bedingungen inaktiv. Sobald allerdings Licht mit einer Wellenlänge > 330 nm eingestrahlt wird, kann der Pyren-Ligand vom Komplex abgespalten werden und so schließlich durch die Bildung des katalytisch aktiven Komplexes **54** Alloc-geschützte Amine aktiviert werden (siehe Schema 2.21). Die Verwendung von Licht ermöglicht somit die zeitliche und (theoretisch) auch räumliche Kontrolle über die Aktivierung des Katalysators. Trotz dieses neuen Reaktionsmodus konnte der Pyren-Komplex allerdings nicht die geringe katalytische Produktivität des COD-Komplexes verbessern. Des Weiteren ist auch beim Pyren-Komplex das toxische Additiv Thiophenol nötig, um einen hohen Umsatz der Alloc-geschützten Substrate zu erreichen.



Schema 2.21. Photochemische Aktivierung des Pyren-Komplexes **53** und nachfolgende katalytische Aktivierung von Alloc-**36** in HeLa-Zellen.^[108]

Obwohl der Pyren-Komplex eine ähnlich niedrige Produktivität wie der COD-Komplex besitzt, so hat dieser photoaktivierbare Komplex dennoch einen großen Vorteil gegenüber dem COD-Komplex: Der Pyren-Komplex ist in Lösung unter Lichtabwesenheit stabil, der COD-Komplex hingegen unterliegt in Lösung einer raschen Oxidation und damit einer

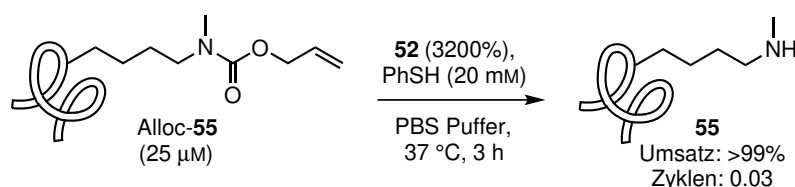
irreversiblen Inaktivierung. Dieser Unterschied sorgt dafür, dass die Handhabung und Reproduzierbarkeit biologischer Experimente mit dem Pyren-Komplex verbessert werden, da Stammlösungen länger haltbar sind und Pipettierarbeiten sowie Inkubationszeiten unter einem geringeren zeitlichen Druck erfolgen können.

Anwendungsbeispiele der Katalysatoren der ersten Generation

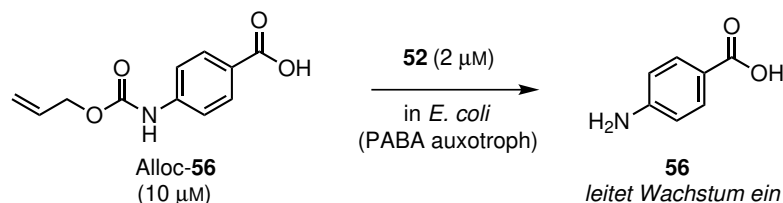
Die niedrige katalytische Produktivität des COD-Komplexes **52** und Pyren-Komplexes **53** sowie die Zugabe von Thiophenol machten es schwierig, mit den Ruthenium-Katalysatoren der ersten Generation bedeutungsvolle Anwendungen für die chemische Biologie, medizinische Chemie oder anderen verwandten Disziplinen zu entwickeln. Die wenigen bekannten Beispiele werden im Folgenden vorgestellt.

In 2010 zeigte P. Schultz, dass der COD-Komplex **52** kompatibel mit wässrigen Proteinlösungen ist und bei der Herstellung von genetisch modifizierten Proteinen helfen kann (siehe Schema 2.22).^[109] Dazu wurden verschiedene Myoglobine in *E. coli* exprimiert, die an Stelle eines regulären Lysins die artifizielle Aminosäure Alloc-Lysin oder Alloc-Methyllysin trugen. Anschließend wurde zum Beispiel das Alloc-geschützte Methyllysin-Myoglobin (Alloc-**55**) aufgereinigt und in PBS-Puffer mit Thiophenol (20 mM) sowie dem COD-Komplex (0.8 mM) zur Reaktion gebracht. Dabei konnte innerhalb von wenigen Stunden die Alloc-Gruppe entfernt werden und so das gewünschte Myoglobin isoliert werden. Mit Hilfe dieser Methode kann auf eine alternative und milde Weise Methyllysin in Proteine inkorporiert werden. Besonders zur Untersuchung von Histonen ist dies wichtig, da deren Methylierung entscheidende regulatorische Prozesse steuert und unter anderem für das Entstehen von Krankheiten verantwortlich ist.

P. Schultz (2010):



E. Balskus (2013):

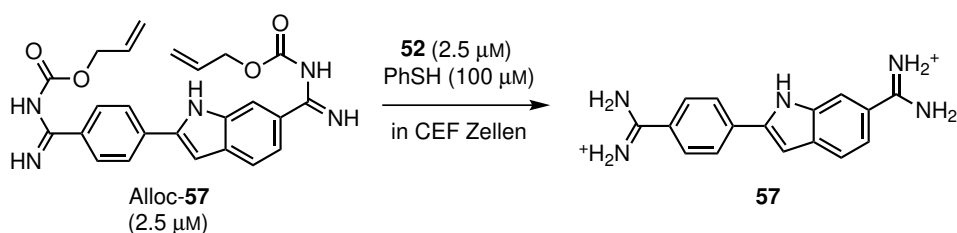


Schema 2.22. Anwendungsbeispiele zur chemischen Aktivierung Alloc-geschützter Amine mit dem Ruthenium-Komplex **52** in Proteinlösungen (P. Schultz) und in Bakterienkulturen (E. Balskus).

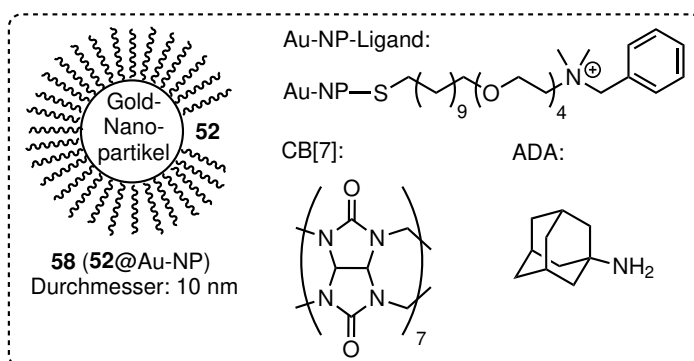
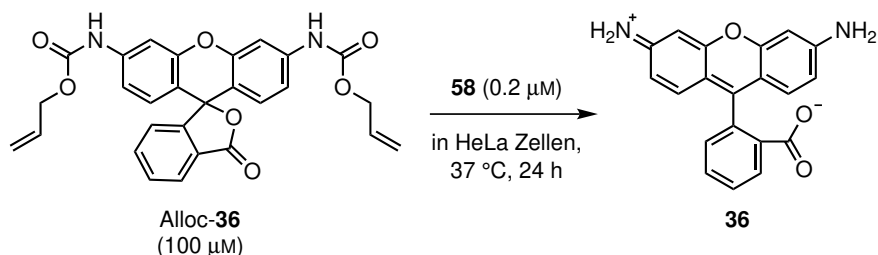
In 2013 zeigte E. Balskus, dass der COD-Komplex **52** nicht nur in Proteinlösungen, sondern auch in der Anwesenheit von lebenden *E. coli* Bakterien verwendet werden kann und damit ein hilfreiches Werkzeug für die Biotechnologie ist (siehe Schema 2.22).^[110] Für die vorgestellte Arbeit wurde ein *para*-Aminobenzoesäure (PABA; **56**)-auxotropher *E. coli*-Stamm verwendet, also eine Bakterienart, die durch eine Mutation nicht mehr

in der Lage ist PABA selber herzustellen. Liegt ein PABA-Mangel vor, so kann der Organismus keine Folsäure mehr herstellen, sodass als Resultat die Nukleotid-Synthese gehemmt wird und damit die Replikation nicht mehr möglich ist. Wird allerdings PABA supplementiert, so zeigen die PABA-auxotrophen Bakterien eine normale Wachstumsrate. E. Balskus verwendete das Alloc-geschützte PABA (Alloc-**56**) und konnte zeigen, dass Alloc-**56** vom auxotrophen Stamm nicht metabolisiert und damit auch kein Wachstum beobachtet wird. Als allerdings die Bakterienkulturen zusätzlich mit dem COD-Komplex **52** inkubiert wurden, konnte die Aktivierung von PABA nachgewiesen und infolge dessen eine normale Proliferation beobachtet werden. Es ist hervorzuheben, dass die Aktivierung ohne das Additiv Thiophenol ablief, da die zellulären Thiole bereits eine hohe Aktivität ermöglichten und zusätzliches Thiophenol die Reaktion nicht begünstigte.

J. L. Mascareñas (2014):



V. Rotello (2015):



Schema 2.23. Anwendungsbeispiele zur chemischen Aktivierung Alloc-geschützter Amine mit dem Ruthenium-Komplex **52** und des absorbierten Komplexes auf Gold-Nanopartikel (**58**) in lebenden humanen Zellen.

In 2014 zeigte J. L. Mascareñas, dass der COD-Komplex **52** in menschlichen Zellkulturen zur Verbesserung der Bildgebung konfokaler Mikroskopie eingesetzt werden kann (siehe Schema 2.23).^[111] Dazu wurden verschiedene DNS-bindende Farbstoffmoleküle wie zum Beispiel 4',6-Diamidin-2-phenylindol (DAPI; **57**) mit der Alloc-Schutzgruppe deaktiviert. Als die Zellkulturen anschließend mit Alloc-**57** inkubiert wurden, konnte eine gleichmäßige zelluläre Verteilung beobachtet werden. Nachdem zu diesen DAPI-inkubierten Zellkulturen der COD-Komplex sowie Thiophenol hinzugegeben wurden, konnte im zeitlichen

Verlauf die Lokalisierung des geschützten DAPI im Nukleus verfolgt werden. Bei den Experimenten wurden äußerst geringe Konzentrationen des Alloc-DAPI (2.5 μM) verwendet. Als in einer Positivkontrolle die Zellkulturen mit der gleichen Menge DAPI inkubiert wurden, konnte allerdings praktisch keine Zellaufnahme festgestellt werden. Erst als die Konzentration auf 15 μM erhöht wurde, zeigte sich ein vergleichbares Fluoreszenzsignal im Zellkern. Aus diesen Ergebnissen wurde geschlossen, dass der COD-Komplex und das Alloc-DAPI die Zellmembran leicht passieren können und im Zellinneren das geschützte DAPI durch den COD-Komplex aktiviert wird. Das freie DAPI hingegen kann aufgrund seiner positiven Ladung nur schwer durch die Membran diffundieren. Mit Hilfe der Aktivierung durch den Ruthenium-Komplex konnten so die Zellkulturen effektiver markiert werden als mit dem Fluoreszenzfarbstoff DAPI alleine. Es ist erwähnenswert, dass beim Alloc-DAPI nicht wie gewöhnlich ein Amin geschützt wurde, sondern ein Amidin. Dies zeigt, dass der COD-Komplex, anders als bisher berichtet, auch in Kombination mit weiteren funktionellen Gruppen verwendet werden kann.

In 2015 zeigte V. Rotello, dass der COD-Komplex **52** mit anderen Technologien wie Gold-Nanopartikeln kombiniert werden kann und dass dadurch neue Applikationen möglich werden.^[112] Es wurden Gold-Nanopartikel vorgestellt, die mit einer hydrophoben Membran umgeben sind. Der ebenfalls hydrophobe COD-Komplex ist in der Membran absorbiert und bleibt in wässrigen Lösungen in den Partikeln gebunden. Die Membranoberfläche wurde mit Dimethylbenzylammonium modifiziert, sodass die Partikel **58** wasserlöslich sind und Cucurbit[7]uril (CB[7]) gebunden werden kann. Durch die Interaktion mit CB[7] wird die Diffusion in die Nanopartikelmembran verlangsamt, sodass die Alloc-Substratmoleküle nicht mehr in der Lage sind zum Ruthenium-Komplex vorzudringen und dem entsprechend nicht aktiviert werden können. Nachdem aber dieser so genannte Pfortner (Eng.: *gate-keeper*) durch Zugabe von 1-Adamantylamin (ADA) wieder entfernt wurde, konnte eine Aktivierung des Alloc-geschützten Rhodamins (Alloc-**36**) beobachtet werden. Die Autoren zeigten, dass diese Pfortner-gesteuerte Aktivierung nicht nur in wässriger Lösung ablaufen kann, sondern auch in menschlichen Zellkulturen. Es wurde zudem eine lang anhaltende Aktivität des Partikel-gebundenen Komplexes von über einem Tag in lebenden Zellkulturen und über fünf Tagen in wässriger Lösung beobachtet. Normalerweise ist der COD-Komplex unter biologischen Bedingungen innerhalb weniger Minuten nicht mehr in der Lage Substratmoleküle umzusetzen. Diese ungewöhnlich langsame Deaktivierungsrate zeigt, dass solche Nanopartikel-Hybridstrukturen die Komplexstabilität deutlich erhöhen können. Es muss allerdings angemerkt werden, dass die Nanopartikel mit absorbiertem Ruthenium-Komplex (**58**) relativ zytotoxisch wirken, sodass bereits bei 200 nM eine Reduzierung der Viabilität gemessen wird. Des Weiteren fehlen in der vorgestellten Arbeit wichtige Angaben über die katalytische Produktivität und Kinetik sowie ein direkter Vergleich zum ungebundenen COD-Komplex.

Katalysatoren der zweiten Generation

Um weitere Anwendungen der Ruthenium-Komplexe in der bioorthogonalen chemischen Aktivierung ermöglichen zu können, musste die katalytische Effizienz im Vergleich zu den Komplexen der ersten Generation deutlich verbessert werden. Auf der Suche nach einem chemischen Aktivator, der eine erhöhte katalytische Produktivität sowie Wechselzahl besitzt, untersuchten T. Völker und E. Meggers in 2014 in Anlehnung an die

Arbeiten von C. Streu und P. Sasmal weitere Ruthenium-Verbindungen (siehe Abbildung 2.3).^[113,114] Bei den ausgewählten Komplexen handelte es sich um Ruthenium-Cyclopentadienyl-Komplexe sowie Ruthenium-Pentamethylcyclopentadienyl-Komplexe, die in der Literatur jeweils dafür bekannt sind, gute Tsuji-Trost Katalysatoren in der klassischen organischen Synthese zu sein (siehe Abbildung 2.3).^[91,115–117]

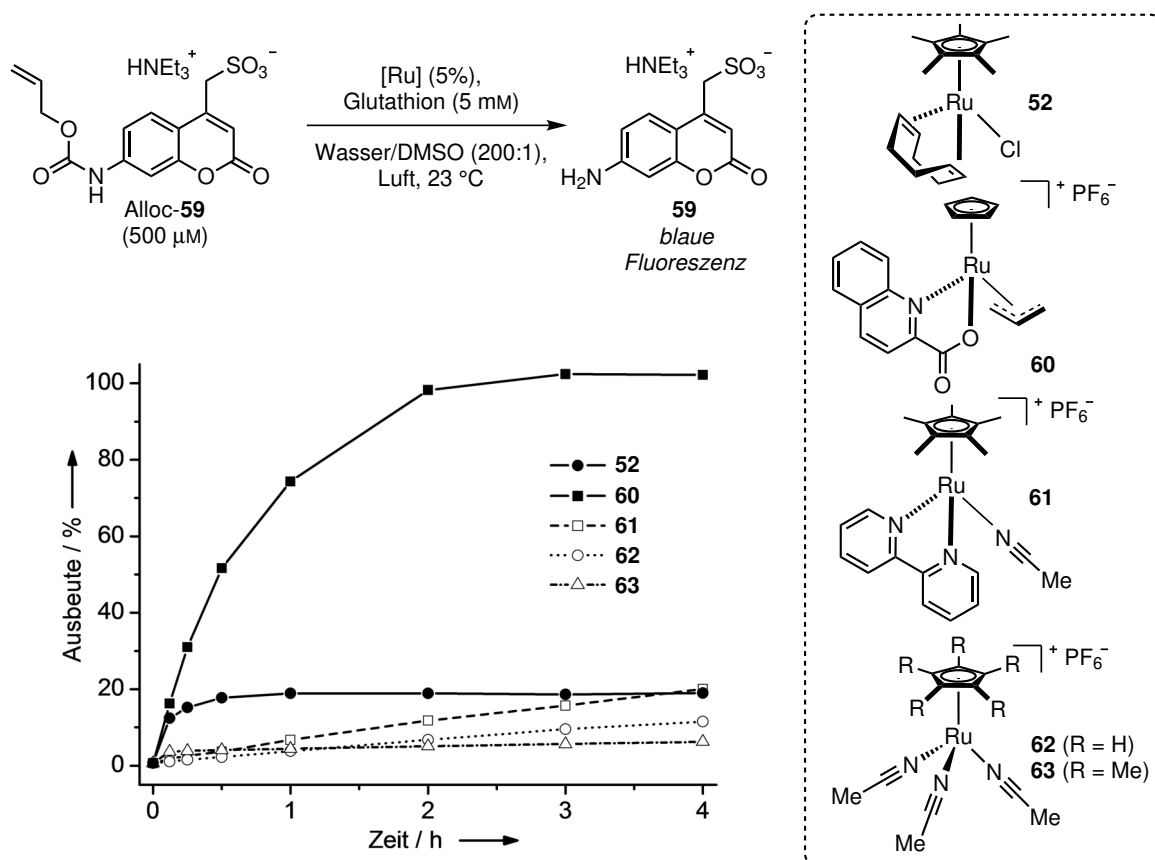


Abbildung 2.3. Chemische Aktivierung des Alloc-geschützten Coumarins (Alloc-59) mit verschiedenen Ruthenium-Komplexen unter biologisch relevanten Bedingungen.

Als allerdings diese ausgewählten Komplexe unter biologisch relevanten Bedingungen in der Aktivierung Alloc-geschützter Amine eingesetzt wurden, zeigte lediglich der Komplex $[\text{CpRu}(\text{QA})(\text{Allyl})]\text{PF}_6$ (**60**; QA = 2-Carboxychinolinat)^[118] eine hohe katalytische Effizienz. Der Komplex **60** konnte bei einer niedrigen Katalysatorbeladung von 5% unter biologisch relevanten Bedingungen (in Wasser, unter Luft und in Anwesenheit von Glutathion) das Alloc-geschützte Coumarin Alloc-59 bei 23 °C bereits nach drei Stunden vollständig umsetzen (siehe Abbildung 2.3). Der COD-Komplex **52** der ersten Generation hingegen, erreichte in Kombination mit einem Überschuss an Thiophenol lediglich eine Ausbeute von 20% (4 Katalysezyklen). In weiteren Experimenten konnte gezeigt werden, dass die Produktivität des neuen 2-Carboxychinolinat-Komplexes gegenüber dem COD-Komplex um den Faktor 15 gesteigert werden konnte (siehe Tabelle 2.2; Eintrag 5). Zudem muss hervorgehoben werden, dass der neue 2-Carboxychinolinat-Komplex kein Thiophenol-Additiv mehr benötigte und damit eine deutlich geringere Toxizität für das biologische System zu erwarten war. Und tatsächlich, als die Zytotoxizität des 2-Carboxychinolinat-Komplexes evaluiert wurde, konnte nach 24 Stunden in HeLa-Zellkulturen ein relativ hoher IC_{50} -Wert von 100 μM gemessen und damit eine relativ geringe Toxizität abgeleitet werden.

Tabelle 2.2. Chemische Aktivierung des Alloc-geschützten Coumarins Alloc-**59** mit verschiedenen 2-Carboxychinolinat-Komplexen unter biologisch relevanten Bedingungen.^[a]^[113]

Eintrag	Komplex	Beladung	Ausbeute / %		
			1 h	4 h	24 h
1	60 [CpRu(QA)(Allyl)]PF ₆	5%	74	>99	>99
2	64 [CpRu(PA)(Allyl)]PF ₆	5%	43	80	85
3	65 [Cp*Ru(QA)(Allyl)]PF ₆	5%	10	38	84
4	66 [Cp*Ru(PA)(Allyl)]PF ₆	5%	3	10	52
5	60 [CpRu(QA)(Allyl)]PF ₆	1%	16	47	65
6	67 [CpRu(QA-OMe)(Allyl)]PF ₆	1%	32	79	93
7	68 [CpRu(QA-NMe ₂)(Allyl)]PF ₆	1%	29	91	>99

^a Reaktionsbedingungen: Alloc-**59** (1.0 eq, 500 μ M), Katalysator (0.01–0.05 eq, 5–25 μ M), Glutathion (10 eq, 5 mM) in Wasser/DMSO (200:1) bei 23 °C und bei Anwesenheit von Luft. Die Ausbeute wurde mit Hilfe der Fluoreszenzintensität bestimmt (λ_{ex} = 395 nm, λ_{em} = 460 nm)

Um die Struktur-Aktivitäts-Beziehung von **60** analysieren zu können, wurden drei homologe Derivate synthetisiert ([CpRu(PA)(Allyl)]PF₆ (**64**; PA = 2-Carboxypyridinat), [Cp*Ru(QA)(Allyl)]PF₆ (**65**) und [Cp*Ru(PA)(Allyl)]PF₆ (**66**)), die anstelle des Cp-Liganden einen Cp* und anstelle des 2-Carboxychinolinat-Liganden einen 2-Carboxypyridinat trugen.^[119] Es zeigte sich, dass diese drei Komplexe, obwohl sie eine deutlich größere katalytische Produktivität besitzen als der COD-Komplex, die Effizienz des Komplex **60** nicht übertreffen konnten (siehe Tabelle 2.2; Eintrag 1–4). Es wurde angenommen, dass die reduzierte Aktivität der Cp*-Derivate durch die sterische Hinderung der fünf Methylgruppen verursacht wird^[120] und die schnelle Deaktivierung der Pyridinkomplexe eine Konsequenz der elektronischen Eigenschaften des zweizähligen Liganden ist (erhöhte π -Rückbindung).^[121] Aus diesen Ergebnissen wurde geschlossen, dass für eine Steigerung der katalytischen Produktivität die π -Rückbindung des 2-Carboxychinolinat-Liganden reduziert werden muss. Und tatsächlich, als elektronenschiebende Gruppen wie Methoxy (**67**) oder Dimethylamino (**68**) als Reste am 2-Carboxychinolinat-Liganden eingeführt wurden, konnte ein signifikanter Anstieg in der katalytischen Effizienz beobachtet werden (siehe Tabelle 2.2; Eintrag 5–7), sodass neben einer schnelleren Reaktionskinetik auch mehr Katalysezyklen beobachtet wurden (Zyklenzahl für Beladung mit 0.1%: **60** = 90, **67** = 150 und **68** = 270).

Aufgrund der geringen Toxizität und der hohen katalytischen Produktivität der 2-Carboxychinolinat-Komplexe, wurden die neuen Ruthenium-Komplexe **60**, **67** und **68** in lebenden menschlichen Zellen eingesetzt (siehe Abbildung 2.4). Dazu wurden HeLa-Zellkulturen mit dem geschützten Rhodamin Alloc-**36** (100 μ M) inkubiert und anschließend nach Katalysatorzugabe (20 μ M) der Fluoreszenzanstieg im Zellkulturmedium aufgezeichnet. Dabei wurde für alle 2-Carboxychinolinat-Komplexe eine deutlich größere Aktivität beobachtet als für den COD-Komplex (in Kombination mit Thiophenol) und einen um den Faktor sechs größeren Umsatz für den Dimethylamino-Komplex **68**.

Wird der Dimethylamino-Komplex **68** mit den bereits vorgestellten Palladium-, Eisen- und Gold-Aktivatoren verglichen, so fällt auf, dass der neue Ruthenium-Komplex eine um mehrere Größenordnungen gesteigerte katalytische Produktivität besitzt, die schnellste Kinetik sowie eine der geringsten Toxizitäten. Alle diese Eigenschaften sind wichtige

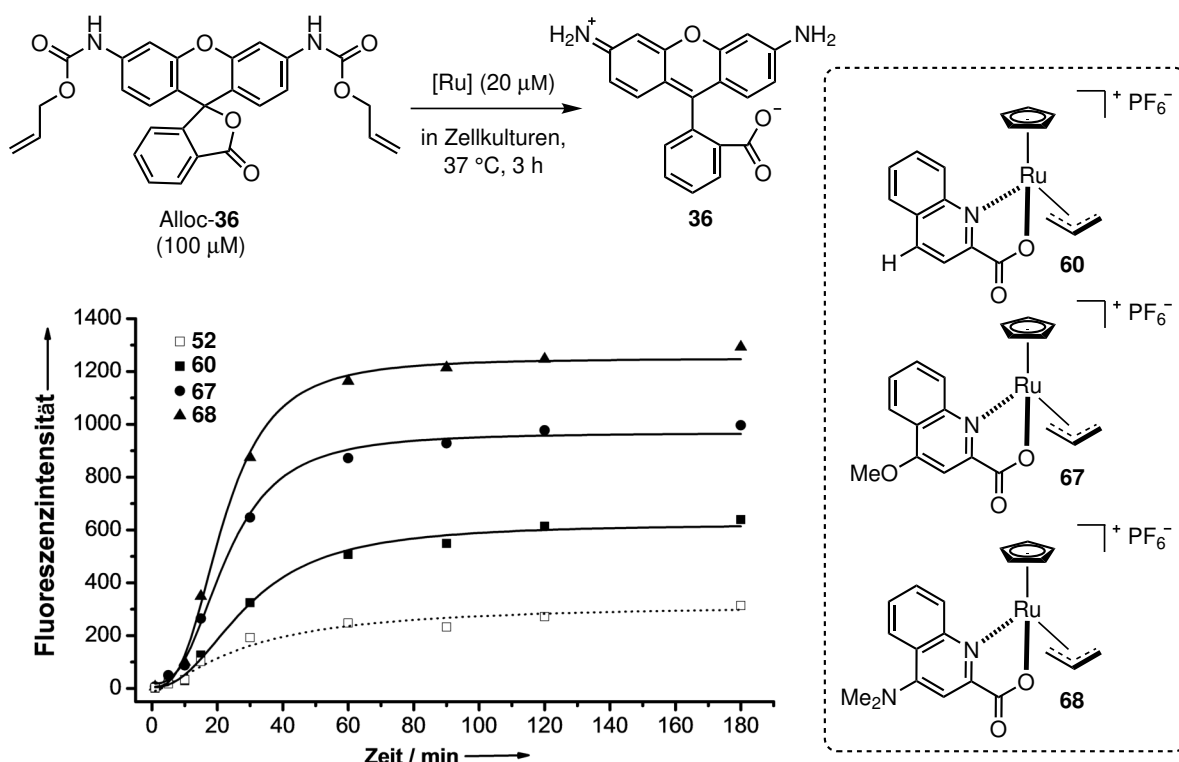


Abbildung 2.4. Chemische Aktivierung des Alloc-geschützten Rhodamins Alloc-36 mit verschiedenen Ruthenium-Komplexen in lebenden menschlichen Zellkulturen.

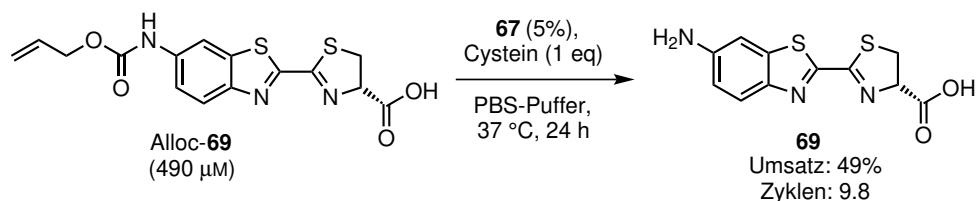
Messgrößen, um die Bioorthogonalität eines chemischen Aktivators zu bewerten. Dem entsprechend ist der Dimethylamino-Komplex der chemische Aktivator mit der größten Bioorthogonalität sowie katalytischen Effizienz, sodass davon auszugehen ist, dass interessante Applikationen folgen werden.

Anwendungsbeispiele der Katalysatoren der zweiten Generation

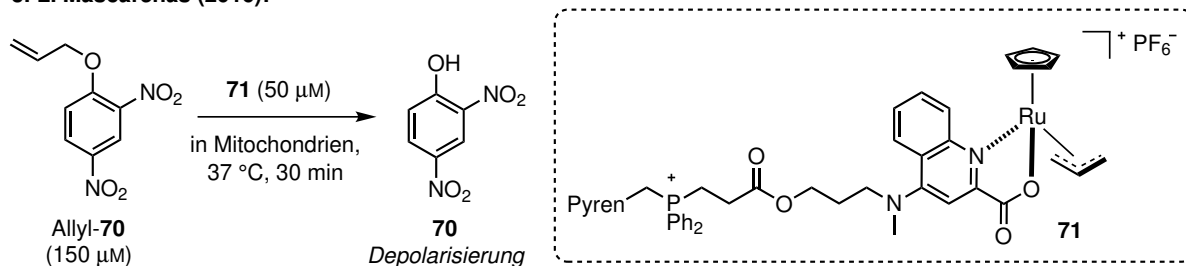
Obwohl die vorgestellten 2-Carboxychinolinat-Komplexe erst vor kurzem entwickelt wurden, so können dennoch in der Literatur bereits einige Anwendungsbeispiele gefunden werden. In 2016 zeigten zwei Gruppe verschiedene Applikationen in lebenden menschlichen Zellen.

R. Waymouth entwickelte ein System zur Messung der katalytischen Aktivität bioorthogonaler Aktivatoren im Zellinneren.^[122] Dazu wurde Aminoluciferin (69) mit Hilfe der Alloc-Schutzgruppe deaktiviert. Sobald der Methoxy-Komplex 67 zu Alloc-69 inkubierten Zellen hinzugegeben wurde, konnte das Aminoluciferin wieder aktiviert werden. In einem darauf folgenden Schritt wurde Aminoluciferin durch Luciferase umgesetzt, sodass ein Phosphoreszenzsignal resultierte. Die Luciferasen wurden in das Zytoplasma der genetisch modifizierten Zellen exprimiert und ermöglichen so Analysen mit hohem Durchsatz sowie Untersuchungen in Tiermodellen. Die Autoren bestätigten mit diesen Ergebnissen die hohe katalytische Produktivität und geringe Toxizität (IC₅₀-Wert > 100 μM) der Ruthenium-Komplexe.

R. Waymouth (2016):



J. L. Mascareñas (2016):



Schema 2.24. Anwendungsbeispiele zur chemischen Aktivierung mit den Ruthenium-Komplexen **67** und **71** in lebenden menschlichen Zellen.

J. L. Mascareñas berichtete, dass die Modifizierung des Dimethylamino-Komplexes **68** mit einem Phosphonium-Rest die kontrollierte Anreicherung in Mitochondrien ermöglicht. ^[123] Zudem konnte gezeigt werden, dass die Komplexe das Membranpotenzial der Mitochondrien nicht reduzieren, eine geringe Toxizität besitzten (IC_{50} -Wert $> 100 \mu\text{M}$) und noch in der Lage sind in den Mitochondrien Aktivierungsreaktionen durchzuführen. Neben dem Alloc-geschützten Rhodamin Alloc-**36** wurde auch erstmals mit Allyl-2,4-Dinitrophenol (Allyl-**70**) ein Allylether durch die Ruthenium-Komplexe in lebenden menschlichen Zellen aktiviert. Das Protonenionophor 2,4-Dinitrophenol (DNP) kann Protonen durch Membrane schleusen und so das Potenzial in den Mitochondrien reduzieren. Diese Depolarisierung kann zum Beispiel mit dem Fluorophor Tetramethylrhodaminethylester (TMRE) verfolgt werden. Durch die subzelluläre Lokalisierung des Komplexes konnte die DNP-Aktivierung gezielt in den Mitochondrien durchgeführt werden und so durch die Kombination von Allyl-DNP (150 μM) mit dem Komplex **71** (50 μM) die Polarisierung effizienter und schneller eingeleitet werden als mit dem Protonenionophor (500 μM) alleine.

3. Optimierung der Katalysatoren - Ligandenmodifikationen

Im folgenden Kapitel wird die Frage diskutiert, ob die bekannten Ruthenium-Komplexe zur Aktivierung von Alloc-Substraten durch einfache Ligandenmodifikationen optimiert werden können. Optimierte bedeutet hier im klassischen (chemischen) Sinn, dass der Katalysator unter biologischen Bedingungen eine größere katalytische Effizienz besitzt und damit mehr Katalysezyklen durchführen kann (hohe katalytische Produktivität) sowie diese Zyklen schneller durchläuft (hohe Wechselzahl), sodass insgesamt eine größere Ausbeute und/oder eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit erreicht wird. Mit Hinblick auf die Bioorthogonalität wird unter Optimierung allerdings auch verstanden, dass der Katalysator in biologischen Systemen eine größere Stabilität sowie eine geringere Toxizität besitzt. Die in der Literatur beschriebenen Komplexe für eine solche Aktivierung Alloc-geschützter Substrate wurden hauptsächlich in der Arbeitsgruppe von E. Meggers durch C. Streu und P. Sasmal entwickelt.^[47,106–108] Ein weiterer Beitrag dazu wurde mit meiner Masterarbeit geleistet (siehe Abbildung 3.1).^[124] Aus diesem Grund werden hier zu Beginn neue Ergebnisse zu den bereits aus meiner Masterarbeit bekannten 2-Carboxychinolinat-Komplexe vorgestellt. Im Verlauf des Kapitels wird zudem die Weiterentwicklung dieser Komplexe hin zu optimierten bioorthogonalen Katalysatoren diskutiert.

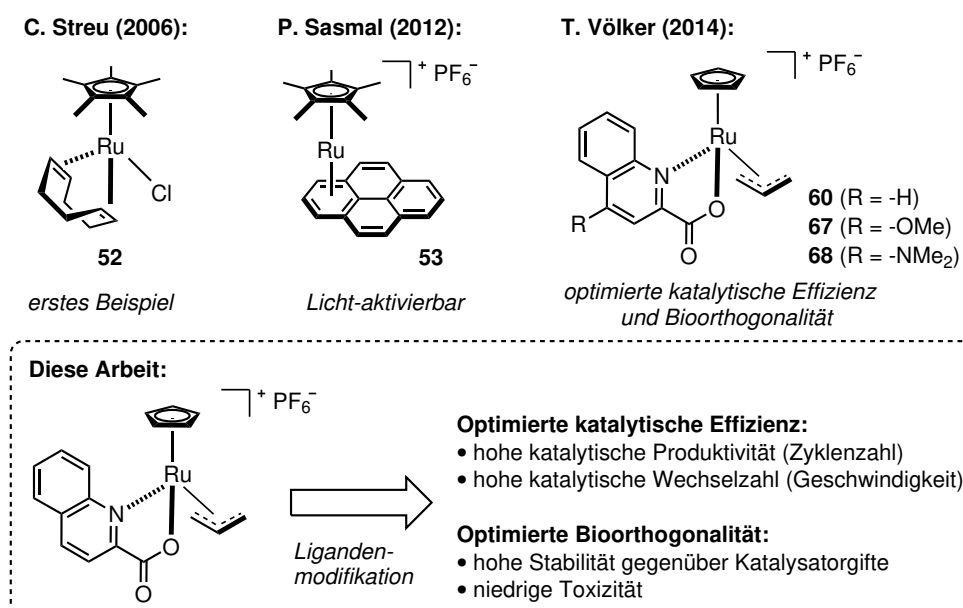


Abbildung 3.1. Vergleich verschiedener Ruthenium-Komplexe für die Aktivierung von Alloc-Substraten und die Fragestellung für dieses Kapitel: Ist eine optimierte katalytische Effizienz sowie gesteigerte Bioorthogonalität durch weitere Ligandenmodifikationen möglich?

Wie in Abbildung 3.2 dargestellt, wird jeweils zu Beginn eines jeden Abschnitts die Synthese der entsprechenden Komplexe beschrieben, dann die katalytische Effizienz unter biologisch relevanten Bedingungen evaluiert und abschließend, bei entsprechender Eignung, die Anwendung in komplexeren biologischen Systemen wie humanen Zellkulturen oder Blutserum untersucht.

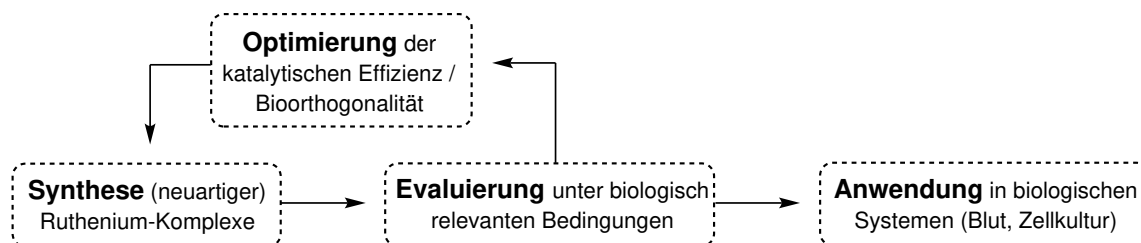


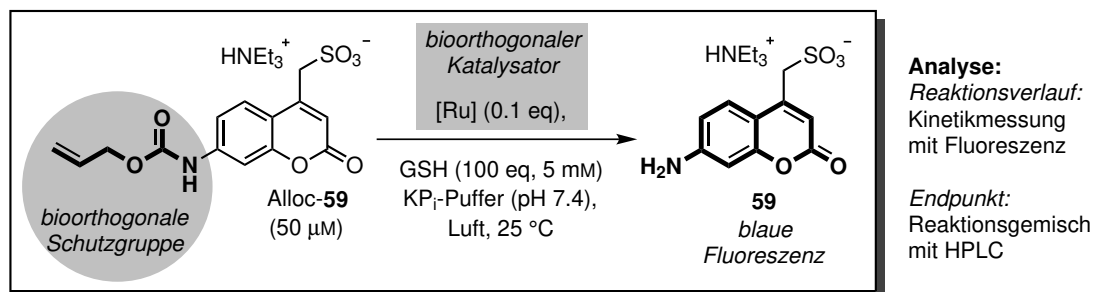
Abbildung 3.2. Arbeitsablauf zur Optimierung bioorthogonaler Katalysatoren.

3.1. Modellsystem zur Evaluierung der Katalysatoren

In dieser Arbeit werden die synthetisierten Komplexe unter biologisch relevanten Bedingungen evaluiert. Unter dem Begriff „biologisch relevante Bedingung“ werden Reaktionsbedingungen verstanden, die relativ nah an zellulären Bedingungen liegen, aber dennoch aus praktischer Sicht ein schnelles und vielfältiges Untersuchen des Reaktionsgemisches erlauben. Die in der Literatur beschriebenen biologisch relevanten Bedingungen können sich deutlich voneinander unterscheiden und müssen damit mit Vorsicht behandelt werden. Hier werden allerdings einheitliche Bedingungen gewählt, die sich an meiner Masterarbeit orientieren.^[124] Wie im Schema 3.1 gezeigt, handelt es sich dabei um ein rein wässriges System, welches bei einem physiologischen pH-Wert von 7.4 gepuffert ist. Das verwendete fluorogene Substrat zur Untersuchung des Katalysators ist ein Alloc-geschütztes Amino-coumarin (Alloc-**59**)^[113]. Ein großer Vorteil dieser Sonde liegt in der hohen Wasserlöslichkeit, sodass auf weitere Lösungsmittel wie Methanol oder Dimethylsulfoxid verzichtet werden kann. Neben einer hohen anorganischen Salzlast, welche durch den Phosphatpuffer erzeugt wird, zeichnen sich die Reaktionsbedingungen zudem durch die Anwesenheit von Luftsauerstoff und dem peptidischen Thiol Glutathion (5 mM) aus. Die Anwesenheit von Wasser, Sauerstoff und aliphatischen Thiolen ist essentiell für ein Modellsystem, da diese in biologischen Systemen in hohen Konzentrationen vorkommen und so genannte Katalysatorgifte darstellen. Damit sind die drei genannten Verbindungen maßgeblich dafür verantwortlich, dass katalytisch aktive Metallkomplexe inhibiert werden oder irreversible Reaktionen eingehen.

Zur Evaluierung der Komplexe wird die Fluoreszenz des blau-fluoreszierenden Amino-coumarins **59** aufgezeichnet,^[124] das nach der Aktivierung des Alloc-**59** gebildet wird. Die Fluoreszenzintensität steht dabei in einem direkten Verhältnis zur Konzentration des Fluorophors, sodass mit Hilfe einer Kalibriergeraden auf den Umsatz geschlossen werden kann. Neben der katalytischen Produktivität, also der Anzahl der Katalysezyklen, kann dabei auch auf einfache Weise die katalytische Wechselzahl gemessen werden. Die gemessene Fluoreszenzintensität stellt allerdings nur eine relativ einfache Messmethode dar und kann unter Umständen durch Störfaktoren beeinflusst werden kann, sodass ab-

weichende Ausbeuten resultieren. Um eine Fehlinterpretation zu vermeiden, wird zudem für eine genauere Ausbeuten-/Umsatzbestimmung die Konzentration des Substrates und des Produktes nach Reaktionsabschluss mit Hilfe der analytischen HPLC bestimmt.^[a]



Schema 3.1. Reaktionsschema zur Evaluierung der dargestellten Katalysatoren unter biologisch relevanten Bedingungen. Reaktionsbedingungen: Siehe Abschnitt 7.2.

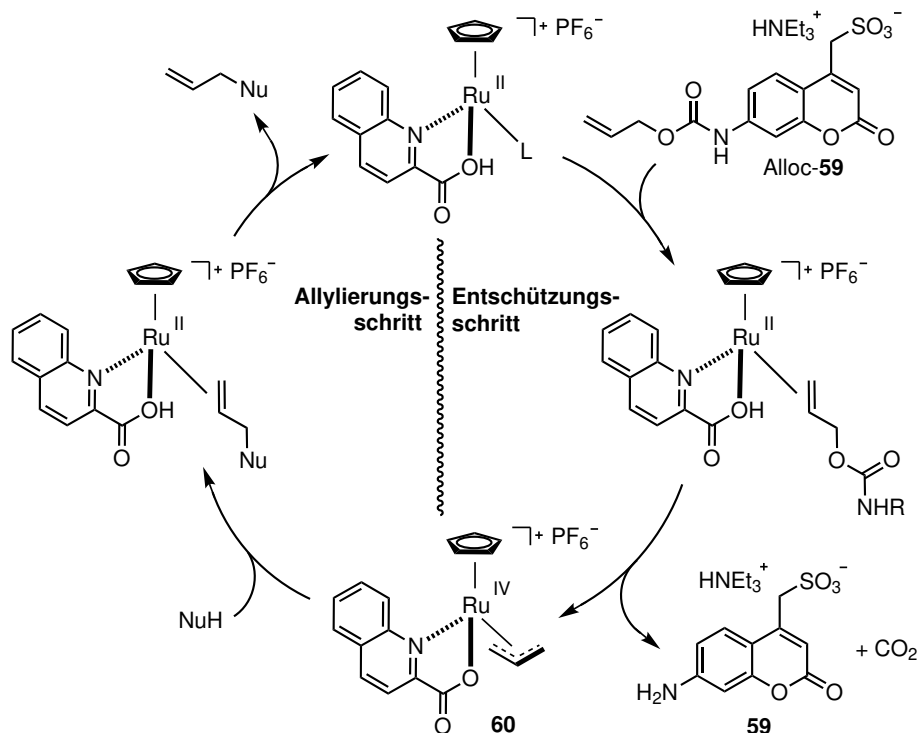
3.2. Katalysator-Substrat-Paar und der Katalysezyklus

In der Arbeitsgruppe von E. Meggers sowie entsprechend in meiner Masterarbeit wurden zur bioorthogonalen Aktivierung Alloc-geschützter Amine bereits verschiedene Ruthenium-Komplexe entwickelt. Als eine potente Leitstruktur erwies sich dabei der von M. Kitamura beschriebene 2-Carboxychinolinat-Komplex **60**.^[125] Der Katalysezyklus der von diesem Komplex während der Amin-Aktivierung durchschritten wird, kann in zwei Abschnitte eingeteilt werden: Entschützungs- und Allylierungsschritt (siehe Schema 3.2). Im Allylierungsschritt wird der Allyl-Ligand des Ruthenium-Komplexes auf ein Nukleophil übertragen. Dies ist notwendig, damit im Entschützungs-schritt die Alloc-Schutzgruppe des Substrates unter Bildung eines neuen Allyl-Komplexes gespalten werden kann. Der Katalysezyklus ist relativ unabhängig von den sterischen und elektronischen Eigenschaften des geschützten Amins (primär/sekundär/aliphatisch/aromatisch) sowie zudem relativ unabhängig von der Art des benötigten Nukleophils. In der Literatur werden entsprechend Allylierungen von C-^[120,126], O-^[121,125–128], N-^[125,126] und S-^[119,129] Nukleophilen beschrieben.

Damit der 2-Carboxychinolinat-Komplex **60** den Katalysezyklus beginnen kann, muss der Allyl-Ligand zu Beginn entfernt und eine Bindungsstelle freigegeben werden. Dies passiert bereits teilweise während der Herstellung der Komplex-Stammlösung. Der Allyl-Ligand wird dabei durch Wasser^[b] angegriffen, als Allylalkohol eliminiert und die freie Bindungsstelle durch DMSO besetzt.^[124] Der DMSO-Ligand ist relativ labil und kann im Reaktionsgemisch abdissoziieren, sodass das Alloc-Substrat koordiniert und anschließend unter oxidativer Addition der Allyl-Komplex **60** gebildet werden kann. Während der oxidativen Addition wird Carbaminsäure eliminiert, die im Folgeschritt unter Kohlenstoffdioxid-

^[a]Wie in den folgenden Kapiteln deutlich werden wird, weichen die Ausbeutewerte, die über die Fluoreszenzintensität bestimmt wurden, teilweise von den Werten der analytischen HPLC ab. Aus der Tabelle D.38 und den HPLC-Chromatogrammen geht hervor, dass diese Differenz nicht auf Nebenprodukte zurückzuführen ist. Da die Abweichung mit der Komplex-Konzentration korreliert, wird vermutet, dass die Ruthenium-Komplexe die Fluoreszenzintensität des aktivierten Coumarins beeinflussen.

^[b]Restfeuchte in DMSO oder Kristallwasser im isolierten Komplex.



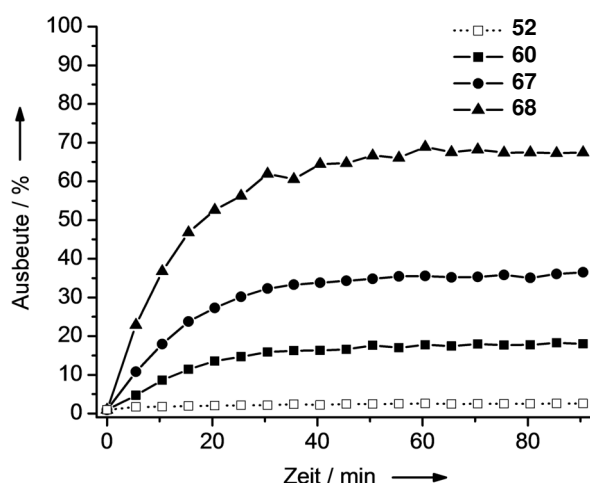
Schema 3.2. Katalysezyklus des 2-Carboxychinolinat-Komplexes **60** mit Alloc-**59** als Substrat.

Bildung zum freien Amin abreagiert. Damit der Katalysezyklus fortschreiten kann, muss der Allyl-Komplex **60** von einem Nukleophil angegriffen werden. Unter rein wässrigen Bedingungen ist das angreifende Nukleophil Wasser und unter biologischen Bedingungen stärkere Nukleophile wie Thiole oder Amine. In dieser Arbeit werden für die Evaluierung der Komplexe biologisch relevante Bedingungen verwendet, die sich durch eine hohe Glutathion-Konzentration (5 mM) auszeichnen. Dieser große Thiolüberschuss lässt vermuten, dass unter den gewählten Evaluierungsbedingungen hauptsächlich die S-Allylierung des Glutathions stattfindet und dass andere Allylierungsprodukte praktisch nicht gebildet werden. Damit der Katalysezyklus geschlossen werden kann, muss anschließend das gebildete und vom Komplex koordinierte Allylierungsprodukt durch ein Lösungsmittelmolekül substituiert werden. Ein neuer Katalysezyklus wird begonnen, sobald die Koordinationsstelle wieder freigegeben und ein weiteres Substrat koordiniert wird. Der Katalysezyklus wird irreversibel verlassen, sobald einer der Ruthenium(II)-Intermediate durch Sauerstoff oxidiert wird,^[130] sowie reversibel verlassen, indem das Allylierungsprodukt oder DMSO koordiniert.^[124] Der genaue oxidative Deaktivierungsmechanismus ist noch nicht vollständig geklärt, es wird aber vermutet, dass zunächst Ruthenium(III) oder Ruthenium(IV) durch die Koordination von Sauerstoff gebildet wird und dann eine Kette verschiedener Reaktionen ablaufen. Diese Folgereaktionen führen schließlich zu einer irreversiblen Schädigung des Katalysators. In der Literatur werden dazu in Übereinstimmung verschiedene (Pentamethyl-)Cyclopentadienyl-Ruthenium-Komplexe beschrieben, welche Sauerstoff koordinieren.^[131–134]

3.3. Ergebnisse zu den 2-Carboxychinolinat-Komplexen

In meiner Masterarbeit konnte gezeigt werden, dass für die 2-Carboxychinolinat-Komplexe ein Zusammenhang zwischen der Ligandenmodifikation und der katalytischen Effizienz besteht (siehe Kapitel 2.3.7).^[113,124] Dabei wurde herausgefunden, dass die katalytische Produktivität für der Aktivierung von Alloc-**59** unter biologisch relevanten Bedingungen ansteigt, wenn in Position 4 des 2-Carboxychinolinat-Liganden ein elektronenreicher Substituent eingeführt wird (siehe Abbildung 3.3): H (**60**) < OMe (**67**) < NMe₂ (**68**).

A (Reaktionsverlauf)



B (Endpunktbestimmung)

Komplex	UV/Vis	anal. HPLC	
	Ausbeute	Ausbeute	Umsatz
52	3%	1%	2%
60	17%	12%	10%
67	36%	23%	24%
68	68%	30%	33%

Abbildung 3.3. Aktivierung von Alloc-**59** mit den 2-Carboxychinolinat-Komplexen **60**, **67** und **68** im Vergleich zum COD-Komplex **52**. **(A)** Ausbeute im Reaktionsverlauf über UV/Vis. **(B)** Ausbeute/Umsatz nach Reaktionsende über UV/Vis bzw. analytische HPLC. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2. Details: Tabelle D.1 und D.38.

In der vorliegenden Dissertation konnte in anschließenden Untersuchungen ermittelt werden, dass nicht nur ein qualitativer Zusammenhang besteht, sondern auch dass sich die Änderung in der katalytischen Effizienz quantitativ mit Hilfe der Hammett-Konstante beschreiben lässt. Die Hammett-Konstante ist eine Möglichkeit die Summe der elektronischen Effekte (induktiv/mesomer) eines Substituenten an einem Aromaten zusammenzufassen. Es wird in Abhängigkeit zur Position des Substituenten zwischen *para*- und *meta*-Konstanten unterschieden (siehe Abbildung 3.5). Aufgrund der sterischen Beeinflussung lässt sich keine *ortho*-Konstante formulieren. Die Konstanten werden in ein relatives Verhältnis zu einem Wasserstoff-Substituenten (Wert 0) gesetzt. Ein positiver Wert bedeutet dabei, dass der Aromat an der *para*/*meta*-Position (relativ zum Substituenten) elektronenarm ist und ein negativer Wert, dass der Aromat an der entsprechenden Position elektronenreich ist.^[135]

Zur Bestimmung des quantitativen Zusammenhangs wurde Alloc-**59** mit den 2-Carboxychinolinat-Komplexen **60**, **67** und **68** aktiviert und anschließend die katalytische Wechselzahl sowie die katalytische Produktivität bestimmt. Es zeigte sich, dass mit steigender Hammett-Konstante die katalytische Wechselzahl linear zunimmt (siehe Abbildung 3.4A). Dies hat zur Folge, dass der Dimethylamino-Komplex **68** eine vierfach größere Anfangsgeschwindigkeit als der Leitstrukturkomplex **60** besitzt. Des weiteren wurde beobachtet, dass die katalytische Produktivität zusammen mit der Hammett-Konstante ansteigt (siehe Ab-

bildung 3.4B). Die Kurve für die Produktivität flacht jedoch bei hohen Werten ab, sodass diese vermutlich ein Maximum besitzt, welches nicht überschritten werden kann - selbst wenn die Elektronendichte mit anderen Substituenten weiter erhöht wird. Der Grund dafür wird in der Stabilität der Komplexe gesehen: Aus der Abbildung 3.4C geht hervor, dass die Komplexstabilität mit steigender Hammett-Konstante sinkt. Der Dimethylamino-Komplex wird etwa 30% schneller deaktiviert als der Leitstrukturkomplex, sodass dieser bereits nach acht Minuten nur noch die Hälfte der Anfangsgeschwindigkeit erreicht und nach 50 Minuten keine Aktivität mehr beobachtet werden kann (siehe Abbildung D.1).

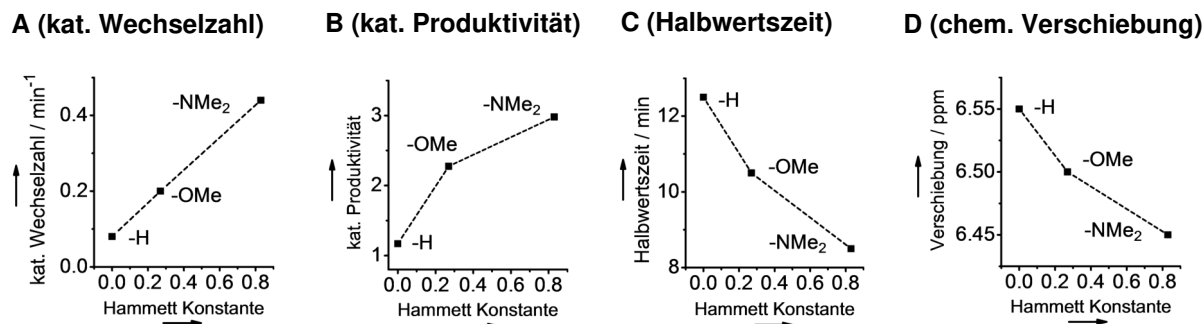


Abbildung 3.4. Aktivierung von Alloc-**59** mit den 2-Carboxychinolinat-Komplexen **60**, **67** und **68**. Zusammenhang zwischen der Hammett-Konstante (absoluter Betrag) und der katalytischen Wechselzahl (**A**), der katalytischen Produktivität (**B**), der Halbwertszeit der Reaktionsgeschwindigkeit (**C**) und der chemischen Verschiebung der Cyclopentadienyl-Protonen (**D**). Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2. Details: Tabelle D.2 und D.3 sowie Abbildung D.1

Wird nun der Einfluss der Hammett-Konstante auf weitere Komplexeigenschaften übertragen, so fällt auf, dass die Hammett-Werte mit der Elektronendichte am Ruthenium-Zentrum korrelieren. Mit Hilfe der chemischen Verschiebungen der Protonen des Cyclopentadienyl-Liganden können Rückschlüsse auf die elektronischen Verhältnissen am Ruthenium-Zentrum gezogen werden. Eine Hochfeldverschiebung der Protonen spricht für eine hohe Abschirmung und damit für eine hohe Elektronendichte am Ruthenium. Wie in Abbildung 3.4D gezeigt wird, nimmt die chemischen Verschiebungen der 2-Carboxychinolinat-Komplexe **60** (6.55 ppm), **67** (6.50 ppm) und **68** (6.45 ppm) mit steigender Hammett-Konstante ab. Zusammenfassen kann damit gesagt werden, dass mit einer steigenden Elektronendichte am Ruthenium die katalytische Produktivität und Wechselzahl erhöht wird, aber gleichzeitig auch die Stabilität der Komplexe reduziert wird.

Substituent	σ_{para}	σ_{meta}
-NO ₂	0.78	0.71
-C(O)OMe	0.45	0.37
-Cl	0.23	0.37
-H	0.00	0.00
-OMe	-0.27	0.12
-NMe ₂	-0.83	-0.16

σ_{para}

σ_{meta}

Abbildung 3.5. Liste einiger wichtiger Hammett-Konstanten.^[135]

Damit dieser Effekt besser verstanden und die katalytische Effizienz der 2-Carboxychinolinat-Komplexe weiter optimiert werden kann, muss der Katalysezyklus genauer untersucht werden. Dazu wurde für die Aktivierung von Alloc-**59** mit dem Leitstrukturkomplex **60** die Anfangsgeschwindigkeit bei variierenden Konzentrationen von Alloc-**59**

gemessen. Wie in Abbildung 3.6A dargestellt, zeigte sich dabei ein linearer Zusammenhang und damit eine Reaktion erster Ordnung bezüglich Alloc-**59**. In Übereinstimmung dazu wurde bezüglich des Nukleophils Glutathion eine Reaktion nullter Ordnung gefunden (siehe Abbildung 3.6B). Dies bedeutet, dass unter biologisch relevanten Bedingungen der Entschützungs-schritt der geschwindigkeitsbestimmende Schritt des Katalysezyklus ist. Der Allylierungsschritt dagegen ist bei der Anwesenheit von starken Thionukleophilen so schnell, dass dieser nicht die Wechselzahl beeinflusst. Im Kontrast dazu beobachtete M. Kitamura eine Verschiebung des geschwindigkeitsbestimmenden Schritts bei Abwesenheit von Thiolen. Es wurde für homologe Chinolinat-Komplexe gezeigt, dass bei Allylierungsreaktionen mit Alkoholen der geschwindigkeitsbestimmende Schritt beim Allylierungsschritt liegt (siehe Abbildung 3.2).^[121] Daraus lässt sich schließen, dass die millimolaren Glutathionkonzentrationen in lebenden Zellen - welche für die meisten Metallkatalysatoren eine unmittelbare Deaktivierung bedeuten würden - die katalytische Aktivität der 2-Carboxychinolinat-Komplexe nicht reduziert, sondern vielmehr einen schnellen Reaktionsfortschritt erst ermöglicht. Des Weiteren geht aus dieser kinetischen Untersuchung hervor, dass für eine Steigerung der katalytischen Wechselzahl die Elektronendichte am Ruthenium weiter angehoben werden muss, sodass der S_N2 -artige Entschützungs-schritt durch eine höhere Nukleophilie des Metallzentrums begünstigt wird. Damit werden die experimentellen Ergebnisse zum Einfluss der Elektronendichte auf die katalytische Effizienz durch ein theoretisches Modell gestützt.

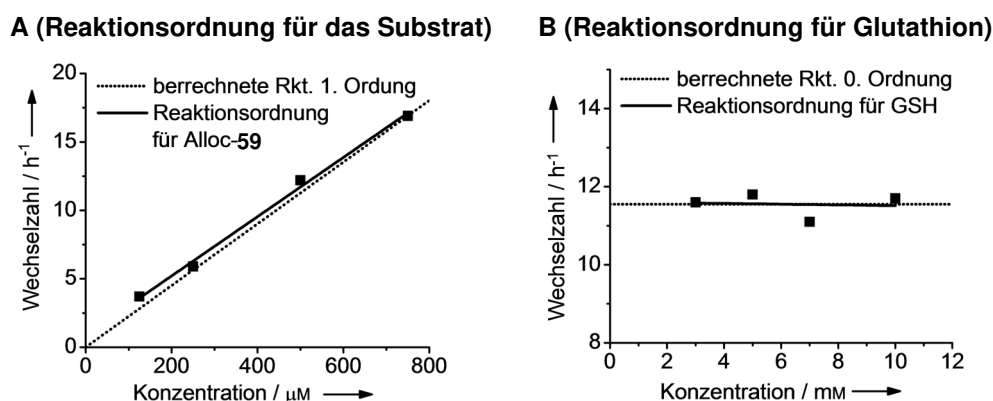


Abbildung 3.6. (A) Reaktionsordnung bezüglich Alloc-**59** in der Aktivierung von Alloc-**59** mit dem 2-Carboxychinolinat-Komplex **60**; (B) Reaktionsordnung bezüglich Glutathion in der Aktivierung von Alloc-**59** mit dem 2-Carboxychinolinat-Komplex **60**. Reaktionsbedingungen und Details: Tabelle D.4 und D.5.

Um zu überprüfen, ob die hier im Modellsystem gewählten biologisch relevanten Bedingungen für ein biologisches System geeignet sind und um untersuchen zu können, wie die zellulären Bestandteile sich auf die katalytische Aktivität auswirkt, wurden die 2-Carboxychinolinat-Komplexe **60**, **67** und **68** unter zellulären Bedingungen eingesetzt (siehe Abbildung 3.7). Anders als in meiner Masterarbeit wurde nicht die Fluoreszenzentwicklung im Zellkulturmedium, sondern stattdessen die Intensität im Zytoplasma mit Hilfe der Fluoreszenzmikroskopie aufgezeichnet, sodass eine spezifischere Aussage möglich wird. Dazu wurden HeLa-Zellen auf Objektträgern kultiviert und mit Alloc-**36** für 30 Minuten inkubiert. Für die zellulären Experimente wurde das fluorogene Alloc-**36** gewählt, da dieses durch seine hohe Lipophilie gut membrangängig ist und damit Reaktionen auch im Zellinneren beobachtet werden können. Im Gegensatz dazu ist das anionische Alloc-**59**, welches unter biologisch relevanten Bedingungen verwendet wurde, nicht in der Lage durch passive

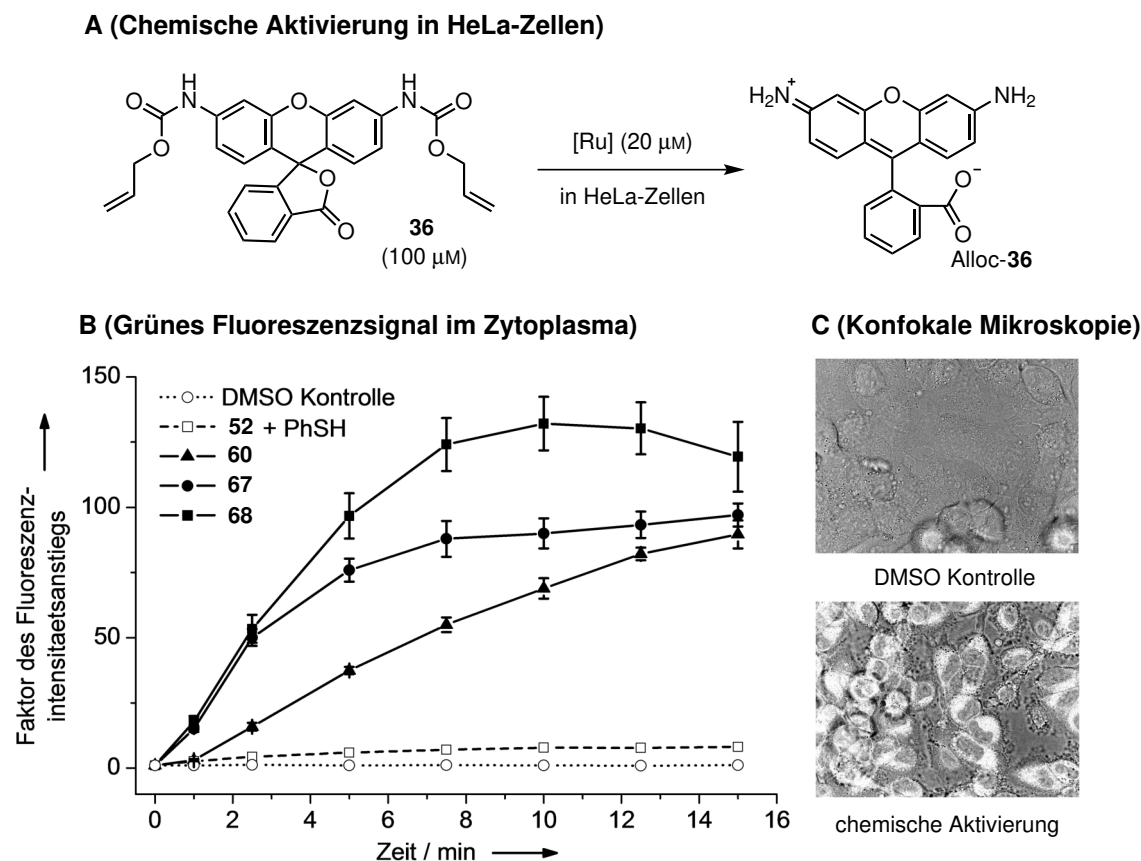


Abbildung 3.7. (A) Chemische Aktivierung von Alloc-36 in HeLa-Zellen mit den 2-Carboxychinolinat-Komplexen **60**, **67** und **68** im Vergleich zum COD-Komplex **52**; (B) Zeitlicher Anstieg der Fluoreszenzintensität im zellulären Zytoplasma gemessen mit Hilfe von konfokaler Fluoreszenzmikroskopie; (C) Überlagerte Hellfeld- und Fluoreszenzbilder nach 10 min Inkubation. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.3. Details: Tabelle D.6

Diffusion die Zellmembran zu passieren. Nachdem extrazelluläres, geschütztes Fluorophor durch zweimaliges Waschen mit phosphatgepufferter Salzlösung (PBS) entfernt wurde, konnte frisches Medium mit Katalysator hinzugegeben werden. Nach anschließender Aufnahme des Katalysators, sollte nun ausschließlich im Zellinneren die Fluoreszenzintensität ansteigen. Und tatsächlich, als die Fluoreszenzänderung der lebenden Zellen mit Hilfe von konfokaler Fluoreszenzmikroskopie beobachtet wurde, zeigte sich im Zytoplasma im Verlauf von 10 Minuten ein bemerkenswerter Anstieg der grünen Fluoreszenz (**60** = 70-fach, **67** = 90-fach und **68** = 130-fach). In Kontrolllexperimenten wurde bestätigt, dass sich bei Abwesenheit der Katalysatoren keine Fluoreszenz entwickelt und nur eine mäßige Fluoreszenz (8-fach), wenn der COD-Komplex **52** - in Kombination mit Thiophenol - verwendet wurde.

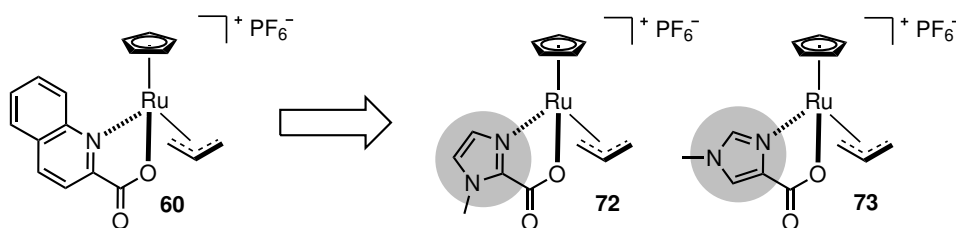
Dieses Experiment zeigt, dass die 2-Carboxychinolinat-Komplexe in der Lage sind die Zellmembran zu passieren und dass diese anschließend im Zellinneren das Substrat Alloc-36 effizient entschützen können. Des Weiteren kann damit bestätigt werden, dass die katalytische Aktivität unter zellulären Bedingungen dem selben Trend folgt, wie unter biologisch relevanten Bedingungen ($52 \ll 60 < 67 < 68$; siehe Abbildung 3.3). Diese Vergleichbarkeit des Aktivitätsprofils bestätigen die Modellbedingungen der biologisch relevante Bedingungen.

3.4. Modifikationen des 2-Carboxychinolinat-Komplexes

Die effiziente Aktivierung des fluorogenen Substrats Alloc-**36** im Zellinneren sowie die geringe Zytotoxizität der 2-Carboxychinolinat-Komplexe (siehe Kapitel 2.3.7) sind eine Verbesserung im Vergleich zum COD-Komplex und damit ein weiterer Schritt in Richtung bioorthogonaler Katalysator. Es wurde aber deutlich, dass die Stabilität der neuen Komplexe immer noch begrenzt ist, sodass in einem biologischen System bereits nach wenigen Minuten keine katalytische Aktivität mehr beobachtet wird. Der Grund für diese Deaktivierung liegt in der Oxidation der Ruthenium(II)-Intermediate. Wie im letzten Abschnitt gezeigt werden konnte, führt eine Erhöhung der Elektronendichte am Metallzentrum der Ruthenium-Komplexe zu einer Steigerung der Wechselzahl sowie Produktivität. Allerdings wurde auch deutlich, dass der 2-Carboxychinolinat-Ligand für eine weitere Optimierung nicht geeignet ist, da mit steigender Elektronendichte auch die Oxidationsrate zunimmt und damit eine schnellere Katalysatordeaktivierung beobachtet wird. Es wurde angenommen, dass ein neues elektronenreicheres Ligandenmotiv sowohl zu einer verbesserten katalytischen Effizienz als auch Stabilität führen kann.

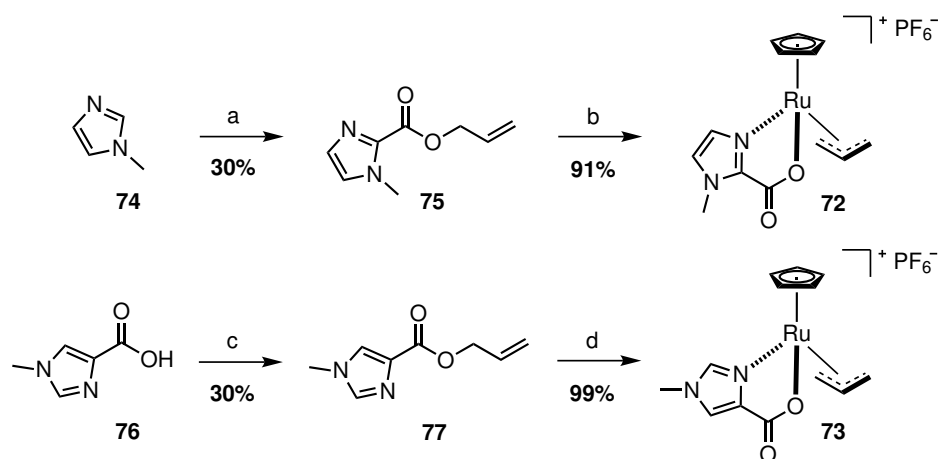
3.4.1. Substitution des Chinolin-Gerüsts

Zur Optimierung der bioorthogonalen Katalyse sollte das Chinolin-Gerüst des 2-Carboxychinolinat-Komplexes durch das elektronenreichere Imidazol substituiert (siehe Schema 3.3) und dazu die beiden möglichen Komplexisomere 2-Carboxyimidazolat **72** und 5-Carboxyimidazolat **73** dargestellt werden.



Schema 3.3. Substitution des Chinolin-Gerüsts durch das elektronenreichere Imidazol.

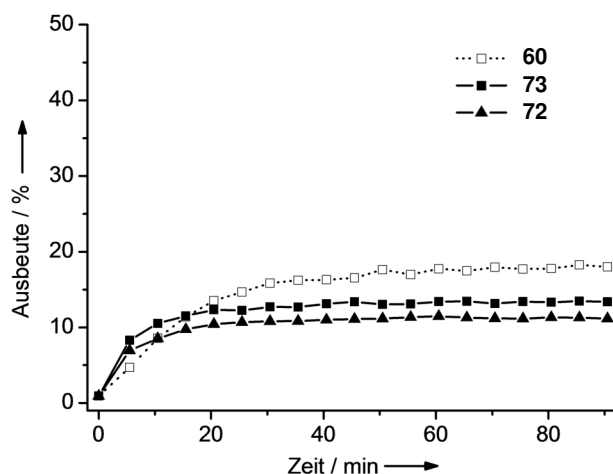
Zur Synthese des 2-Carboxyimidazolat-Komplexes **72** (siehe Schema 3.4) wurde zu Beginn Methylimidazol **74** und Allylchlorformiat in einer nukleophilen Substitution zum Allylester **75** mit einer Ausbeute von 30% umgesetzt. Anschließend wurde der Allylester mit dem Triacetonitril-Komplex **62** in Dichlormethan unter Stickstoff zur Reaktion gebracht. Nach 30 Minuten wurde das Lösungsmittel unter einem Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand mit Dichlormethan gewaschen. Zwischen den einzelnen Waschschritten wurde das Produkt als Niederschlag abzentrifugiert. Der so erhaltene Feststoff wurde im Vakuum getrocknet, sodass das gewünschte Produkt zu 91% isoliert werden konnte. Zur Synthese des 5-Carboxyimidazolat-Komplexes **73** (siehe Schema 3.4) wurde zu Beginn die Carbonsäure **76** und Allylalkohol in einer Veresterung mit Hilfe eines Carbodiimids umgesetzt, sodass der Allylester **77** mit einer Ausbeute von 30% dargestellt werden konnte. Anschließend wurde der Allylester mit dem Triacetonitril-Komplex **62** unter den beschriebenen Standardbedingungen zum gewünschten Komplex umgesetzt, sodass nach Waschen mit Ethylacetat das Reinprodukt quantitativ isoliert werden konnte.



Schema 3.4. Darstellung des 2-Carboxylimidazolat-Komplexes **72** und des 5-Carboxylimidazolat-Komplexes **73**. Reaktionsbedingungen: **(a)** **74** (1.0 eq), Allylchlorformiat (1.5 eq) in TEA/Acetonitril bei $-20 \rightarrow 23^\circ\text{C}$ für 20 h; **(b)** **62** (1.0 eq), **75** (1.0 eq) in DCM bei 23°C für 30 min; **(c)** **76** (1.0 eq), Allylalkohol (3.0 eq), EDCI (1.1 eq), DMAP (0.1 eq) in DMF bei $0 \rightarrow 23^\circ\text{C}$ für 2 h; **(d)** **62** (1.0 eq), **77** (1.0 eq) in DCM bei 23°C für 30 min.

Um zu überprüfen, ob die Elektronendichte am Ruthenium tatsächlich erhöht werden konnte, wurde die chemische Verschiebung der Cyclopentadienyl-Protonen betrachtet. Für den 2-Carboxylimidazolat-Komplex **72** wird eine Verschiebung von 6.28 ppm und für den 5-Carboxylimidazolat-Komplex **73** eine Verschiebung von 6.24 ppm gemessen. Werden diese Werte mit dem Cyclopentadienyl-Liganden des 2-Carboxychinolinat-Komplexes **60** (6.55 ppm) verglichen, so kann aufgrund der Hochfeldverschiebung angenommen werden, dass die Carboxylimidazolat-Liganden wie gewünscht die Elektronendichte erhöhen.

A (Reaktionsverlauf)



B (Endpunktbestimmung)

Komplex	UV/Vis	anal. HPLC	
	Ausbeute	Ausbeute	Umsatz
60	17%	12%	10%
72	11%	7%	9%
73	13%	9%	6%

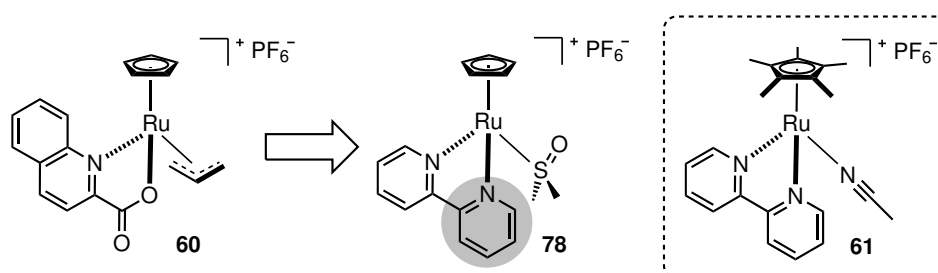
Abbildung 3.8. Aktivierung von Alloc-**59** mit den Carboxylimidazolat-Komplexen **72** und **73** im Vergleich zum 2-Carboxychinolinat-Komplex **60**. **(A)** Ausbeute im Reaktionsverlauf über UV/Vis. **(B)** Ausbeute/Umsatz nach Reaktionsende über UV/Vis bzw. analytische HPLC. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2. Details: Tabelle D.7 und D.38.

Als die Carboxylimidazolat-Komplexe unter biologisch relevanten Bedingungen in der Aktivierung von Alloc-**59** eingesetzt wurden (siehe Abbildung 3.8), so zeigte sich eine größere Anfangsgeschwindigkeit als beim 2-Carboxychinolinat-Komplex. Allerdings wurde auch

eine schnellere Deaktivierungsrate beobachtet, sodass in der Summe die katalytischen Produktivität nicht gesteigert werden konnte. Dieser Zusammenhang (gesteigerte Anfangsgeschwindigkeit/verringerte Stabilität) verhält sich analog zu den 2-Carboxychinolinat-Komplexen und macht deutlich, dass die Optimierung der katalytischen Effizienz ein Balanceakt zwischen Aktivität und Reaktivität ist. Es kann zusammenfassend gesagt werden, dass lediglich eine Erhöhung der Elektronendichte am Ruthenium nicht automatisch zu einer verbesserten katalytischen Produktivität führt und dass weitere Faktoren betrachtet werden müssen.

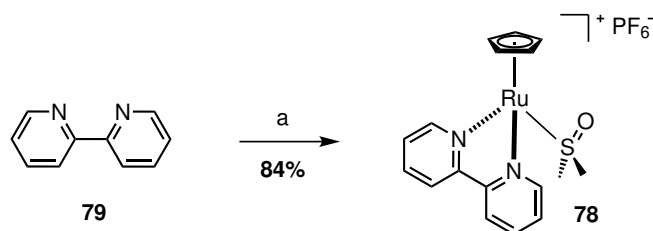
3.4.2. Substitution der Säuregruppe - Bipyridin-Ligand

Um zu überprüfen, welchen Einfluss die Carbonsäuregruppe auf die katalytische Effizienz hat, sollte nun die Carbonsäure durch andere funktionelle Gruppen substituiert werden. Damit dabei die Komplexstabilität weiter erhöht werden kann, wurde zunächst der 2,2'-Bipyridin als neuer Ligand gewählt (siehe Schema 3.5). Der 2,2'-Bipyridin-Ligand ist aufgrund seiner hohen π -Rückbindungsfähigkeit und guten σ -Donoreigenschaft in der Lage äußerst stabile Komplexe mit Ruthenium zu bilden. In Übereinstimmung dazu wurde bereits von C. Bruneau beschrieben, dass der Cp*-Bipyridin-Komplex **61** in der Allylierung von C-, N- und O-Nukleophilen unter milden Bedingungen und bei niedriger Katalysatorbeladung einen vollständigen Umsatz erreicht.^[136] In meiner Masterarbeit konnte zudem beobachtet werden, dass der Cp*-Bipyridin-Komplex sogar unter biologisch relevanten Bedingungen, also in der Allylierung von S-Nukleophilen, eine gewisse katalytische Aktivität besitzt.^[124] Dabei zeigte der Komplex zwar lediglich eine geringe Reaktionsgeschwindigkeit, allerdings auch eine niedrige Deaktivierungsrate. Diese größere Komplexstabilität führte schließlich dazu, dass der Cp*-Bipyridin-Komplex trotz der langsamen Kinetik nach 24 Stunden etwa 60% Ausbeute erreichte. Für den 2-Carboxychinolinat-Komplex **60** wurde unter denselben Bedingungen bereits nach zwei Stunden ein vollständiger Umsatz beobachtet.



Schema 3.5. Substitution des 2-Carboxychinolinat-Liganden mit Bipyridin. Der neue Bipyridin-Komplex **78** ist strukturell mit dem von C. Bruneau beschriebenen Cp*-Homologen **61** verwandt.

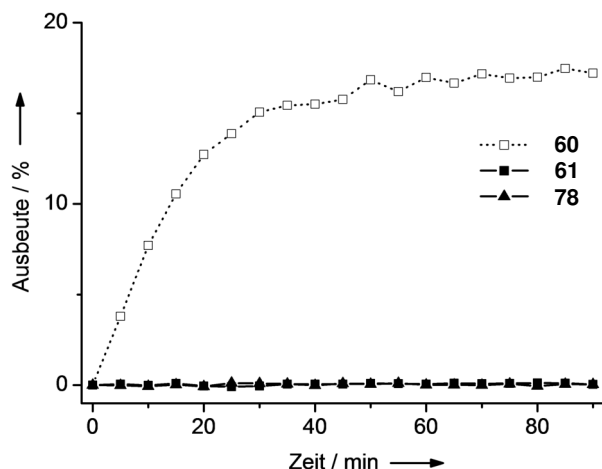
Aus meiner Masterarbeit ist ebenfalls bekannt, dass der Cp*-Ligand durch seinen sterischen Anspruch die Aktivierung der Allyl-Substrate hemmt und dass die Reaktionsgeschwindigkeit durch die Synthese der entsprechend kleineren Cp-Komplexe deutlich beschleunigt werden kann. Aufgrund der hohen Stabilität des Cp*-Bipyridin-Komplexes **61** und der schnelleren Reaktionsgeschwindigkeit der Cp-Komplexe wurde angenommen, dass der entsprechende Cp-Bipyridin-Komplex **78** dem Cp*-Homologen in seiner katalytischen Effizienz überlegen sein wird.



Schema 3.6. Darstellung des Komplexes **78**. Reaktionsbedingungen: **(a)** **62** (1.0 eq), **79** (1.0 eq) in DCM/-DMSO bei 23 °C für 30 min.

Zur Synthese des Bipyridin-Komplexes **78** wurden der Bipyridin-Ligand **79** und der Triacetonitril-Komplex **62** unter Standardbedingungen und Dimethylsulfoxid-Zugabe zur Reaktion gebracht (siehe Schema 3.6). Nachdem das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mit Ethylacetat gewaschen wurde, konnte der gewünschte Komplex mit einer Ausbeute von 84% isoliert werden. Es wurde an dieser Stelle kein Allyl-Ligand verwendet, da dieser einen dikationischen Komplex zur Folge hätte, der eine deutlich größere Reaktivität gegenüber Nukleophilen besitzt und unter Umständen schwieriger in der Aufreinigung ist.^[136] Des Weiteren wurde der Dimethylsulfoxid-Ligand dem Acetonitril vorgezogen, da der Acetonitril-Ligand hoch labil ist und der entsprechende Komplex aus diesem Grund unter Luftsauerstoff leicht oxidiert wird.^[137]

A (Reaktionsverlauf)



B (Endpunktbestimmung)

Komplex	UV/Vis	anal. HPLC	
	Ausbeute	Ausbeute	Umsatz
60	17%	12%	10%
61	0%	0%	1%
78	0%	1%	0%

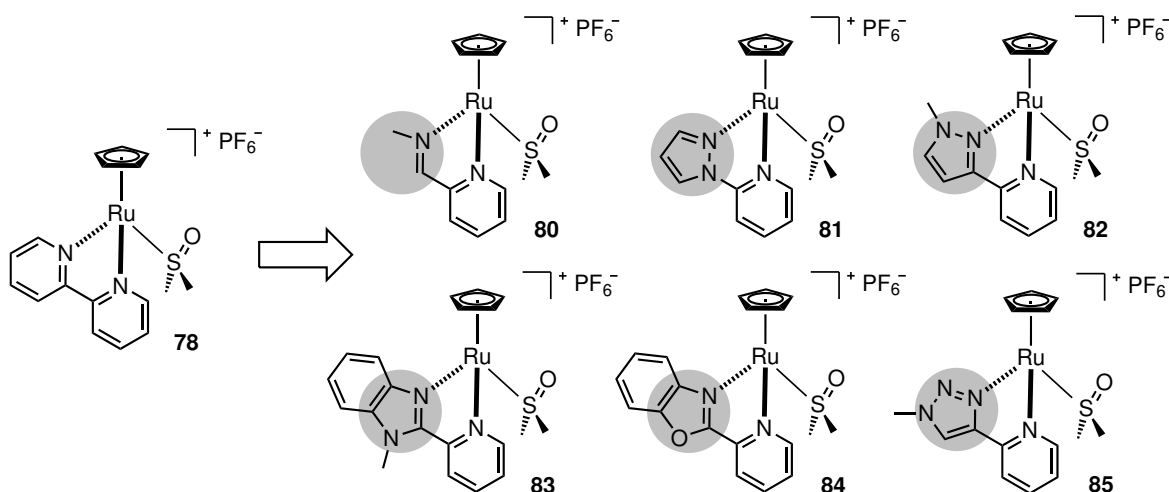
Abbildung 3.9. Aktivierung von Alloc-**59** mit den Bipyridin-Komplexen **61** und **78** im Vergleich zum 2-Carboxychinolinat-Komplex **60**. **(A)** Ausbeute im Reaktionsverlauf über UV/Vis. **(B)** Ausbeute/Umsatz nach Reaktionsende über UV/Vis bzw. analytische HPLC. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2. Details: Tabelle D.8 und D.38.

Als der Bipyridin-Komplex **78** in der Aktivierung von Alloc-**59** getestet wurde (siehe Abbildung 3.9), zeigte sich anders als erwartet auch nach einer langen Reaktionszeit von 24 Stunden kein Umsatz ($\leq 1\%$). Interessanterweise zeigte auch der Cp*-Bipyridin-Komplex keinen Umsatz, sodass diese neuen Ergebnisse im Widerspruch zu den Messungen aus meiner Masterarbeit stehen. Die Tatsache, dass der Komplex **61** in meiner Masterarbeit eine relativ hohe katalytische Aktivität zeigte, aber nun in den neueren Untersuchungen keinen Umsatz erreicht, liegt vermutlich am veränderten pH-Wert der Reaktionslösung. Die Katalysereaktionen in meiner Masterarbeit wurden in einem rein wässrigen System durchgeführt, welches nicht gepuffert wurde und damit einen pH-Wert von 4.5 erreichte. Die

hier verwendeten biologisch relevanteren Bedingungen allerdings sind mit einem Phosphatpuffer auf einen pH-Wert von 7.4 eingestellt. Eine hohe Protonenkonzentration erleichtert die Entschützung der Alloc-Gruppe durch partielle Protonierung am Carbamat.^[125] Unter den hier verwendeten biologisch relevanten Bedingungen fehlt nun die partielle Protonierung des Carbamats, sodass für die Bipyridin-Komplexe kein Umsatz beobachtet werden kann. Dieser Effekt wird im Vergleich dazu nicht bei den Carboxychinolinat-Komplexen beobachtet, da die Bipyridin-Komplexe deutlich elektronenärmer sind. Durch die geringere Elektronendichte am Ruthenium ist auch entsprechend die Nukleophilie reduziert, wodurch der S_N2-artige Entschützungsschritt im Katalysezyklus gehemmt wird.

3.4.3. Substitution der Säuregruppe - Bipyridin-ähnliche Liganden

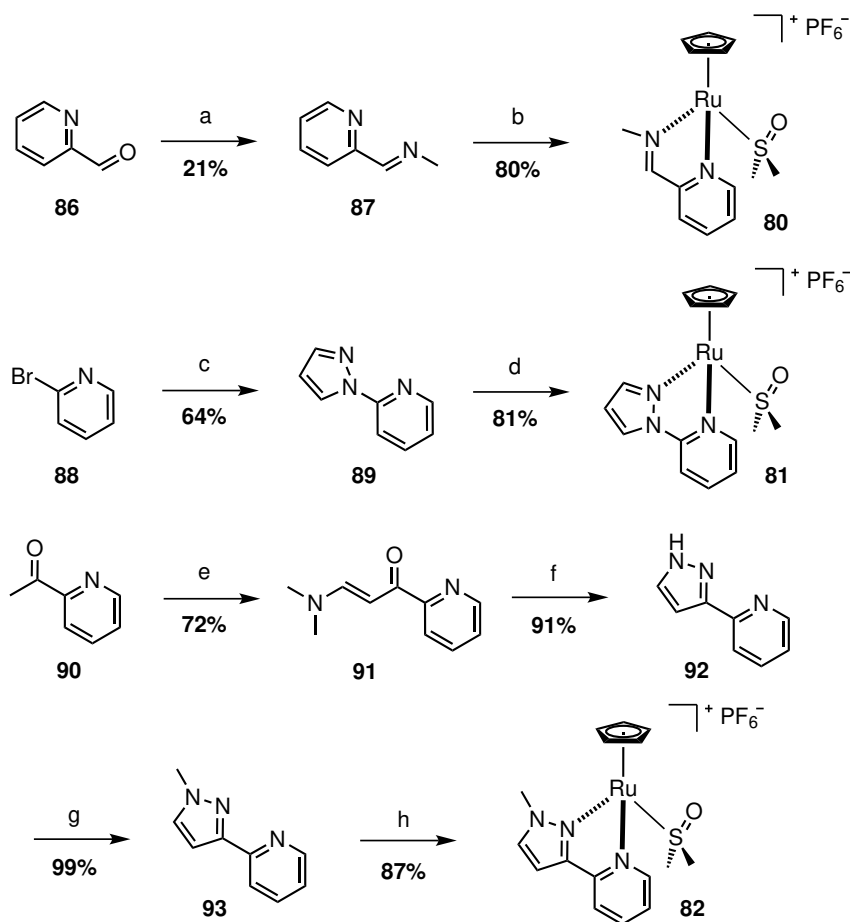
Obwohl die Bipyridin-Komplexe **61** und **78** unter biologisch relevanten Bedingungen keine Aktivität besitzen, wurde angenommen, dass eine Entschützung der Alloc-Substrate möglich ist, sobald die Nukleophilie des Rutheniums durch eine erhöhte Elektronendichte gesteigert wird. Dazu wurde, wie im folgenden beschrieben wird, ein Pyridin-Rest des Bipyridin-Liganden durch elektronenreiche Heteroaromaten sowie durch ein Imin ersetzt (siehe Schema 3.7).



Schema 3.7. Substitution eines Pyridin-Restes vom Bipyridin-Komplex **78** durch andere Stickstoffliganden.

Zur Synthese des Imin-Komplexes **80** wurde 2-Pyridinaldehyd (**86**) mit Methylamin zur Reaktion gebracht (siehe Schema 3.8).^[138] Nach Reaktionsende wurde das Gemisch, anders als beschrieben nicht destilliert, sondern durch mehrfaches Waschen mit Ethylacetat aufgereinigt, sodass das gewünschte Imin **87** zu 21% isoliert werden konnte. Der entsprechende Komplex wurde zu 80% erhalten, indem der Ligand und der Triacetonitril-Komplex **62** unter Standardbedingungen und DMSO-Zugabe zur Reaktion gebracht wurden.

Zur Synthese des 1-Pyrazol-Komplexes **81** wurde 2-Brompyridin (**88**) mit Pyrazol in einer Kupfer-vermittelten Kupplung zum 2-Pyrazolpyridin mit einer Ausbeute von 64% umgesetzt (siehe Schema 3.8).^[139] Eine Reaktionsverfolgung mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie war nicht möglich, da sowohl das Halogen, als auch das Produkt praktisch die gleiche Retention (Hexan/Ethylacetat, Dichlormethan/Methanol) besaßen, sodass der Reaktionsabschluss über NMR-Spektroskopie bestimmt werden musste. Das 2-

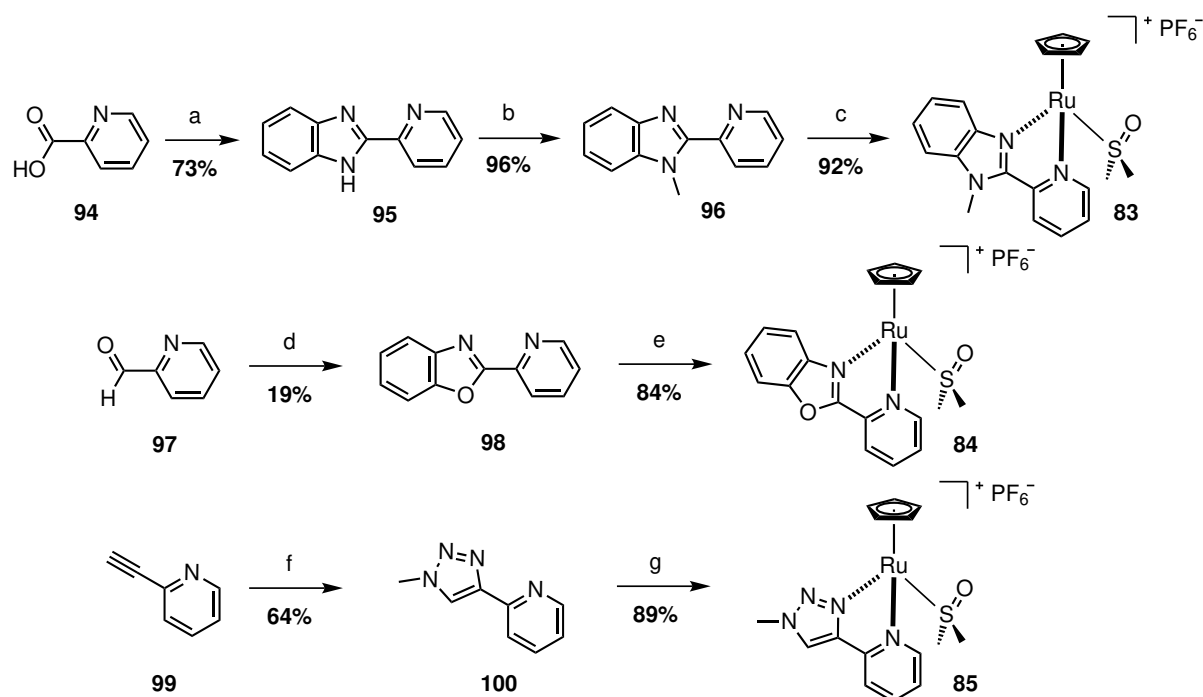


Schema 3.8. Darstellung der Komplexe **80**, **81** und **82**. Reaktionsbedingungen: **(a)** **86** (1.0 eq), Methylamin (1.3 eq) bei 23 °C für 2 h; **(b)** **62** (1.0 eq), **87** (1.0 eq) in DCM/DMSO bei 23 °C für 30 min; **(c)** **88** (1.0 eq), Pyrazol (1.0 eq), Natriummethanolat (1.5 eq), Kupferiodid (0.05 eq), Hydroxysuccinimid (0.1 eq) in DMSO bei 130 °C für 4 Tage; **(d)** **62** (1.0 eq), **89** (1.0 eq) in DCM/DMSO bei 23 °C für 30 min; **(e)** **90** (1.0 eq), Dimethylformamid-dimethylacetal (2.0 eq) bei 110 °C für 21 h; **(f)** **91** (1.0 eq), Hydrazin (80%, 1.0 eq) in Ethanol bei 100 °C für 90 min; **(g)** **92** (1.0 eq), Natriumhydrid (60%, 3.0 eq), Methyljodid (2.0 eq) in THF bei 23 °C für 22 h; **(h)** **62** (1.0 eq), **93** (1.0 eq) in DCM/DMSO bei 23 °C für 30 min.

Pyrazolpyridin (**89**) wurde anschließend unter Standardbedingungen mit dem Triacetonitril-Komplex **62** und unter Dimethylsulfoxid-Zugabe zur Reaktion gebracht, sodass nach Waschen mit Ethylacetat der gewünschte Komplex zu 81% isoliert werden konnte.

Zur Synthese des 5-Pyrazol-Komplexes **82** wurde zu Beginn 2-Acetylpyridin (**90**) mit Dimethylformamid-dimethylacetal im Druckröhrchen zur Reaktion gebracht (siehe Schema 3.8).^[140] Das Produkt kristallisierte unter Kühlung als gelber Feststoff aus und konnte nach Waschen mit Hexan zu 72% isoliert werden. Das Kondensationsprodukt **91** wurde anschließend mit Hydrazin-Lösung (80%) umgesetzt, sodass nach erfolgreicher Zyklisierung das Pyrazol-substituierte Pyridin **92** erhalten wurde (91%).^[141] Nach anschließender Methylierung mit Methyljodid und Natriumhydrid wurde das entsprechende *N*-Methyl-Pyrazol **93** zu 99% dargestellt.^[142] Es ist dabei zu erwähnen, dass mit Kaliumcarbonat als Base das gewünschte Produkt nicht isoliert werden konnte und eine Vielzahl von Nebenprodukten beobachtet wurde. Der Ligand **93** konnte schließlich mit dem Triacetonitril-Komplex **62** unter Standardbedingungen und DMSO-Zugabe zur Reaktion gebracht werden, sodass das der Komplex **82** nach Waschen mit Ethylacetat erhalten wurde.

Zur Synthese des Benzimidazol-Komplexes **83** wurde zu Beginn Picolinsäure (**94**) mit 1,2-Dimethylaminobenzol in Polyphosphorsäure zur Reaktion gebracht (siehe Schema 3.9).^[143] Das zu 73% isolierte Kondensationsprodukt **95** wurde anschließend mit Methyljodid und Kaliumcarbonat methyliert,^[143] sodass der zu 96% erhaltene Benzimidazol-Ligand **96** mit dem Triacetonitril-Komplex **62** unter Standardbedingungen und Dimethylsulfoxid-Zugabe umgesetzt werden konnte. Der gewünschte Komplex **83** wurde erhalten (92%), nachdem das Rohprodukt mit Diethylether gewaschen wurde.

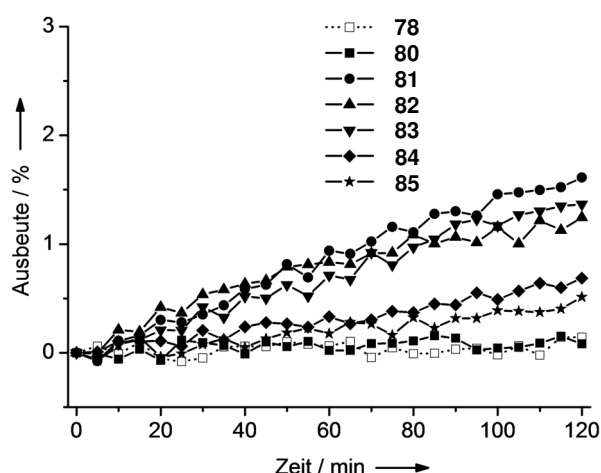


Schema 3.9. Darstellung der Komplexe **83**, **84** und **85**. Reaktionsbedingungen: **(a)** **94** (1.0 eq), 1,2-Dimethylaminobenzol (1.0 eq) in Polyphosphorsäure bei 150 °C für 2.5 h; **(b)** **95** (1.0 eq), Methyljodid (2.4 eq), Kaliumcarbonat (1.5 eq) in DMF bei 23 °C für 24 h; **(c)** **62** (1.0 eq), **96** (1.0 eq) in DCM/DMSO bei 23 °C für 30 min; **(d)** **97** (1.0 eq), Aminophenol (1.0 eq), 4-MeO-TEMPO (0.05 eq) in *m*-Xylen bei 120 °C unter Luft für 5 h; **(e)** **62** (1.0 eq), **98** (1.0 eq) in DCM/DMSO bei 23 °C für 30 min; **(f)** **99** (1.0 eq), Natriumazid (2.2 eq), Methyljodid (1.1 eq), Kupfersulfat (0.1 eq), Natriumascorbat (0.5 eq) in Wasser/DMF bei 150 °C in der Mikrowelle für 10 min; **(g)** **62** (1.0 eq), **100** (1.0 eq) in DCM/DMSO bei 23 °C für 30 min.

Zur Synthese des Benzoxazol-Komplexes **84** wurde 2-Pyridinaldehyd (**97**) mit 2-Aminophenol unter Luftsauerstoff umgesetzt, sodass nach der radikalischen Oxidation mit 4-MeO-TEMPO der Benzoxazol-Ligand **98** zu 19% erhalten wurde (siehe Schema 3.9).^[144] Nach anschließender Reaktion mit dem Triacetonitril-Komplex **62** unter Standardbedingungen und DMSO-Zugabe konnte der gewünschte Komplex **84** mit einer Ausbeute von 84% dargestellt werden.

Zur Synthese des Triazol-Komplexes **85** wurde zu Beginn 2-Ethynylpyridin (**99**) in einer Kupfer-vermittelten Huisgen-Reaktion mit Natriumazid in einer Mikrowelle umgesetzt (siehe Schema 3.9). Methyljodid reagierte dabei im Reaktionsverlauf mit dem Zwischenprodukt der Cycloaddition ab, sodass das entsprechende Methyltriazol **100** zu 64% isoliert werden konnte. Die Kupferionen wurden durch Waschen mit einer EDTA-Lösung entfernt. Anschließend wurde der Triazol-Ligand mit dem Triacetonitril-Komplex **62** unter Standardbedingungen und Dimethylsulfoxid-Zugabe umgesetzt, sodass der gewünschte Komplex nach Waschen mit Diethylether zu 89% dargestellt werden konnte.

Die Bipyridin-ähnlichen Komplexe **80–85** wurden anschließend in der Aktivierung von Alloc-**59** getestet (siehe Abbildung 3.10). Dabei wurde beobachtet, dass bei allen Komplexen, bis auf den Imin-Komplex **80**, die katalytische Produktivität gesteigert werden konnte, sodass eine Ausbeuten von bis zu 1.5% nach 2 h gemessen wurde. Unter den gleichen Bedingungen erreichte der Bipyridin-Komplex **78** praktisch keinen Umsatz. Die Komplexe zeigten selbst über mehrere Stunden eine katalytische Aktivität. Trotz dieser hohen Stabilität konnte aber nach 24 Stunden kein weiterer Umsatz mehr beobachtet werden und aufgrund der geringen Wechselzahl lediglich eine Ausbeute von etwa 3–4% gemessen werden. Der 2-Carboxychinolinat-Komplex **60** erreichte unter denselben Bedingungen bereits nach wenigen Minuten eine Ausbeute von etwa 15%.

A (Reaktionsverlauf)**B (Endpunktbestimmung)**

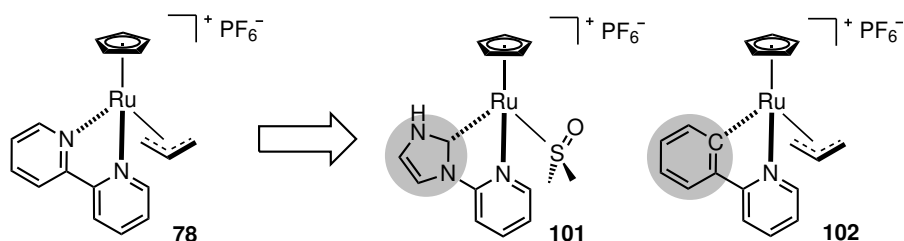
Komplex	UV/Vis	anal. HPLC	
	Ausbeute	Ausbeute	Umsatz
78	0.1%	1.0%	0.0%
80	0.1%	0.3%	0.0%
81	1.9%	1.2%	0.9%
82	1.2%	1.2%	0.2%
83	1.3%	2.4%	4.4%
84	0.6%	1.4%	0.0%
85	0.4%	2.0%	2.0%

Abbildung 3.10. Aktivierung von Alloc-**59** mit den Komplexen **80, 81, 82, 83, 84, 85** im Vergleich zum Bipyridin-Komplex **78**. **(A)** Ausbeute im Reaktionsverlauf über UV/Vis. **(B)** Ausbeute/Umsatz nach Reaktionsende über UV/Vis bzw. analytische HPLC. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2. Details: Tabelle D.9 und D.38.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die hier vorgestellten Komplexe, welche vom Bipyridin-Komplex **78** abgeleitet wurden, nicht zur Aktivierung von Alloc-Substraten unter biologisch relevanten Bedingungen geeignet sind. Trotz der hohen Stabilität besitzen diese Komplexe eine zu geringe katalytische Wechselzahl, sodass eine mangelhafte katalytische Produktivität resultiert. Es wird vermutet, dass die gleichen Komplexe unter Reaktionsbedingungen mit einem niedrigeren pH-Wert eine größere Aktivität besitzen.

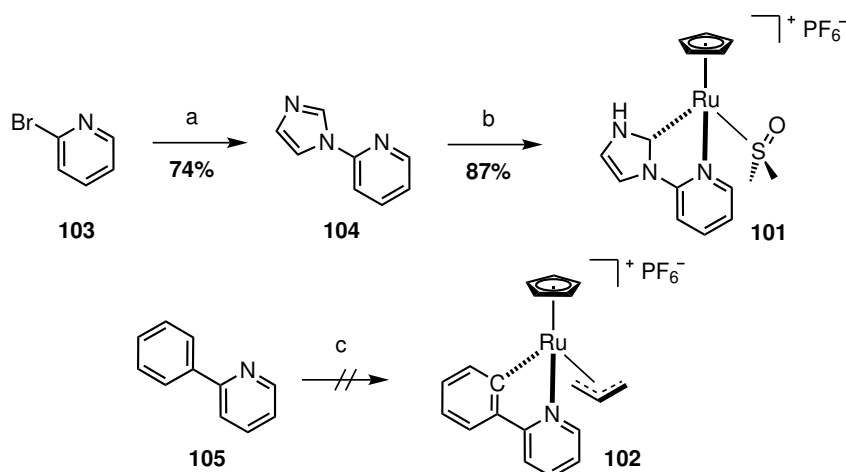
3.4.4. Substitution der Säuregruppe - Kohlenstoff-Liganden

Es wurde deutlich, dass der Bipyridin-Komplex **78** und die davon abgeleiteten Komplexe **80–85** eine hohe Stabilität aufgrund der starken π -Rückbindung der zweizähligen Liganden besitzen. Die daraus resultierende reduzierte Elektronendichte am Ruthenium verringerte allerdings die katalytische Wechselzahl, sodass eine mangelhafte katalytische Produktivität resultierte. Es wird vermutet, dass eine Lösung für diesen Konflikt (starke Rückbindung/hohe Elektronendichte) Carben-Liganden sein können, da diese neben einer guten π -Rückbindung eine verbesserte σ -Donoreigenschaft besitzen. Aus diesem Grund sollte zum einen der NHC-Komplex **101** dargestellt werden und zum Vergleich, mit einer deutlich geringeren Rückbindung, der Organokomplex **102** (siehe Schema 3.10).



Schema 3.10. Substitution eines Pyridin-Restes vom Bipyridin-Komplex **78** durch Kohlenstoff-Liganden.

Zur Synthese des NHC-Komplexes **101** wurde zu Beginn in einer Kupfer-vermittelten Reaktion 2-Brompyridin (**103**) mit Imidazol umgesetzt (siehe Schema 3.11).^[139] Der Ligand **104** konnte dabei in einer Ausbeute von 74% isoliert werden. Der 3'-Stickstoff ist nicht alkyliert, sodass während der Komplexsynthese auf den Einsatz einer zusätzlichen Base verzichtet wurde. Der NHC-Komplex konnte unter leicht modifizierten Standardbedingungen zu 87% dargestellt werden: Die Dimethylsulfoxid-Zugabe erfolgte erst nach zwei Tagen und nicht bereits nach 15 Minuten wie bei den Bipyridin-Komplexen. Mit Hilfe der NMR-Spektroskopie konnte die Komplexbildung zeitlich verfolgt und nach erfolgreicher Carbenkoordination, Dimethylsulfoxid zum Gemisch hinzugegeben werden. Eine Erhöhung der Temperatur auf 50 °C beschleunigte zwar die Bindung des Liganden, reduzierte aber auch gleichzeitig die Ausbeute durch Bildung von Nebenprodukten. Wurde Dimethylsulfoxid zeitgleich mit dem NHC-Liganden eingesetzt, so wurde keine Produktbildung beobachtet. Es wird vermutet, dass die mehrfache Koordination von Dimethylsulfoxid am Ruthenium zwar die Bindung zum Pyridin-Rest zulässt, dass aber die anschließende Deprotonierung und Bildung des Carbens durch einen zu stabilen Bis-Dimethylsulfoxid-Komplex unterbunden wird.



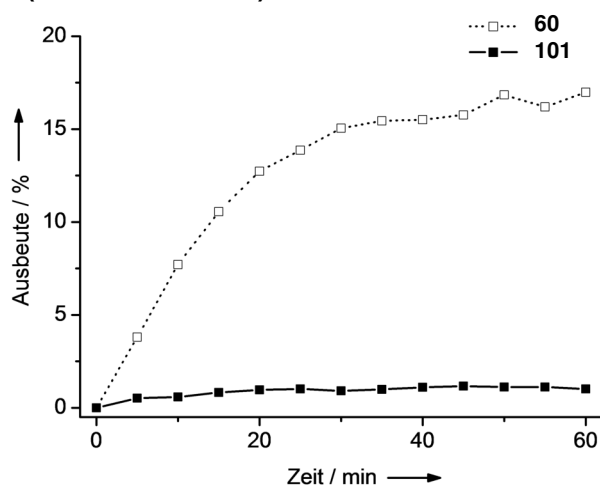
Schema 3.11. Darstellung der Komplexe **101** und **102**. Reaktionsbedingungen: **(a)** **103** (1.0 eq), Imidazol (1.0 eq), Natriummethanolat (1.5 eq), Kupferiodid (0.05 eq), Hydroxysuccinimid (0.1 eq) in DMSO bei 120 °C für 21 h; **(b)** **62** (1.0 eq), **104** (1.0 eq) in DCM/DMSO bei 23 °C für 2 Tage; **(c)** **62** (1.0 eq), **105** (1.0 eq), Triethylamin (1.0 eq), Allylbromid (1.0 eq) in DCM bei 23 → 50 °C für 4 Tage.

Zur Synthese des Organo-Komplexes **102** wurde 2-Phenylpyridin (**105**) mit Allylbromid und dem Triacetonitril-Komplex **62** in Dichlormethan zur Reaktion gebracht (siehe Schema 3.11). Damit der Phenyl-Rest deprotoniert werden kann, wurde Triethylamin als Base hinzugegeben. Der Reaktionsfortschritt wurde dabei mit Hilfe der NMR-Spektroskopie

verfolgt. Die Reaktion wurde sowohl bei 23 °C als auch bei bis zu 50 °C durchgeführt. Aber selbst nach vier Tagen Reaktionszeit konnte das gewünschte Produkt nicht beobachtet werden. Es wird angenommen, dass der 2-Phenylpyridin-Ligand nicht geeignet ist und kein stabiler Komplex gebildet werden kann, da aufgrund der geringeren π -Rückbindung des Phenyl-Restes die Elektronendichte am Ruthenium zu groß ist. In der Literatur werden zwar ähnliche Komplexe beschrieben, allerdings besitzen diese einen stabilisierenden Kohlenstoffmonoxid-Ligand.^[145]

Als anschließend der NHC-Komplex in der Aktivierung von Alloc-**59** getestet wurde, konnte nur ein geringfügiger Umsatz des Substrates beobachtet werden (siehe Abbildung 3.11). Es wurde ähnlich wie bei den Bipyridin-ähnlichen Komplexen eine geringe Reaktionsgeschwindigkeit beobachtet. Interessanterweise zeigte der Komplex aber im Kontrast dazu eine schnelle Deaktivierungsrate, sodass nach 30 Minuten kein Umsatz mehr beobachtet werden konnte und lediglich eine Ausbeute von 2% gemessen wurde. Ein Grund für die geringe katalytische Aktivität wird darin gesehen, dass die Elektronendichte am Ruthenium nicht wie erhofft erhöht werden konnte. Ein Hinweis dafür gibt die chemische Verschiebung der Cyclopentadienyl-Protonen, die sowohl beim Bipyridin-Komplex **78** (4.92 ppm) als auch beim NHC-Komplex **101** (4.95 ppm) tieffeldverschoben sind. Die Protonen des Ruthenium(II)-Komplex mit 2-Carboxychinolinat-Liganden [CpRu(QA)(DMSO)] (**106**) besitzen dazu im Vergleich eine chemische Verschiebung von 4.50 ppm.

A (Reaktionsverlauf)



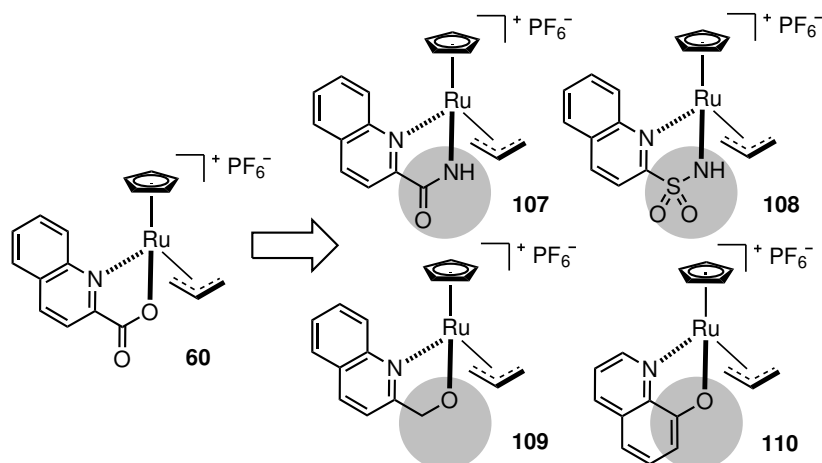
B (Endpunktbestimmung)

Komplex	UV/Vis	anal. HPLC	
	Ausbeute	Ausbeute	Umsatz
60	17%	12%	10%
101	1%	2%	2%

Abbildung 3.11. Aktivierung von Alloc-**59** mit dem Komplex **101** im Vergleich zum 2-Carboxychinolinat-Komplex **60**. (A) Ausbeute im Reaktionsverlauf über UV/Vis. (B) Ausbeute/Umsatz nach Reaktionsende über UV/Vis bzw. anal. HPLC. Reaktionsbedingungen: Siehe Abschnitt 7.2. Details: Tabelle D.10 und D.38.

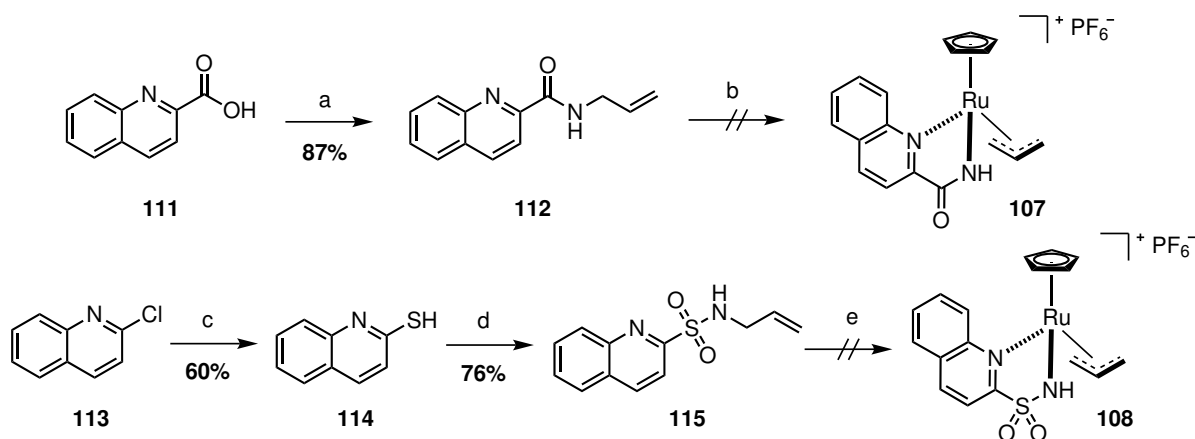
3.4.5. Modifikation der Säurestärke

Wie bei den Bipyridin-ähnlichen Komplexen und dem NHC-Komplex gezeigt werden konnte, führte die Substitution der Carbonsäuregruppe nicht wie erwartet zu einer höheren Komplexstabilität bei gleichzeitig größeren katalytischen Effizienz. Aus diesem Grund sollte die Funktion der Säuregruppe weiter untersucht und durch basischere Gruppen ersetzt werden (siehe Schema 3.12).



Schema 3.12. Substitution der Säurefunktion des 2-Carboxychinolinat-Komplexes **60** durch basischere Säureamide und Alkohole.

Zur Synthese des 2-Carbonsäureamid-Komplexes **107** wurde zu Beginn 2-Carboxychinolin (**111**) und Allylamin mit Hilfe eines Carbodiimids zum entsprechenden Amid umgesetzt (siehe Schema 3.13). Anschließend wurde das dargestellte Allylamid **112** mit dem Triacetonitril-Komplex **62** unter Standardbedingungen zur Reaktion gebracht. Nach 30 Minuten wurde das Lösungsmittel unter einem Stickstoffstrom abgeblasen und der resultierende Rückstand mit Hilfe von NMR-Spektroskopie sowie Massenspektrometrie analysiert. Bei beiden Analysemethoden konnte allerdings kein Hinweis auf das gewünschte Produkt gefunden werden.

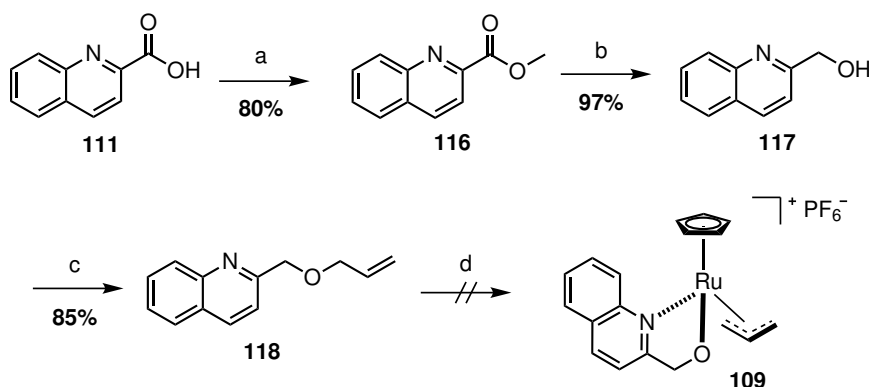


Schema 3.13. Darstellung der Komplexe **107** und **108**. Reaktionsbedingungen: **(a)** **111** (1.0 eq), EDCI (1.2 eq), NHS (1.0 eq), Allylamin (1.0 eq) in THF bei 23 °C für 18 h; **(b)** **62** (1.0 eq), **112** (1.0 eq) in DCM bei 23 °C für 30 min; **(c)** **113** (1.0 eq), Thioharnstoff (1.0 eq) in Ethanol bei 100 °C für 15 min; **(d)** i) **114** (1.0 eq), Natriumhypochlorit (3.3 eq) in DCM/HCl bei –5 °C für 10 min; ii) Allylamin (10.0 eq) in MeOH/DCM bei 0 → 23 °C für 2 h; **(e)** **62** (1.0 eq), **115** (1.0 eq) in DCM bei 23 °C für 30 min.

Zur Synthese des 2-Sulfonsäureamid-Komplexes **108** wurde zu Beginn Chlorchinolin **113** mit Thioharnstoff in Ethanol zur Reaktion gebracht (siehe Schema 3.13).^[146] Das gewünschte Produkt kristallisierte zu 60% aus Ethanol aus. Anschließend wurde das entsprechende Thiol **114** mit Natriumhypochlorit oxidiert und ohne das instabile Zwischenprodukt zu isolieren direkt mit Allylamin versetzt,^[147] sodass das gewünschte Sulfonamin zu 76% isoliert werden konnte. Das Sulfonamin **115** wurde schließlich mit dem Triacetonitril-

Komplex **62** unter Standardbedingungen umgesetzt. Nach 30 min wurde das Lösungsmittel unter einem Stickstoffstrom abgeblasen und der resultierende Rückstand analysiert. Auch hier konnte das gewünschte Produkt nicht nachgewiesen werden.

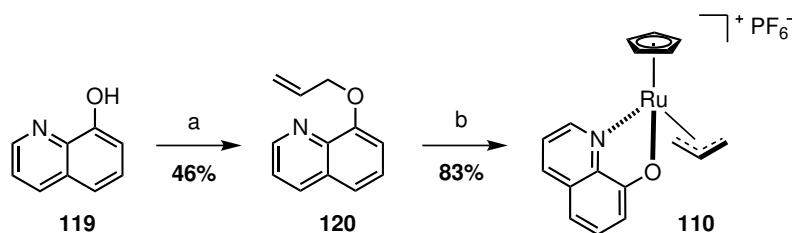
Zur Synthese des 2-Hydroxymethylchinolinat-Komplexes **109** wurde zu Beginn Carboxychinolin **111** säurekatalysiert in Methanol zum Methylester **116** umgesetzt (80%) und anschließend mit Hilfe von Natriumborhydrid zum Alkohol reduziert (siehe Schema 3.14).^[148] Damit der Ester reduziert werden konnte, wurde zur Aktivierung die Lewis-Säure Lithiumchlorid hinzugegeben. Entgegen der Vorschrift wurde nicht Ethanol als Additiv verwendet, da dieses lediglich die Ausbeute von 97% verringerte. Der Alkohol **117** wurde zu 85% zum Allylether **118** umgesetzt und anschließend in der Darstellung von Komplex **109** verwendet. Zur Komplexsynthese wurde der Allylether und der Triacetonitril-Komplex **62** unter Standardbedingungen zur Reaktion gebracht. Nach 30 Minuten wurde das Lösungsmittel abgeblasen und der Rückstand analysiert. Im NMR- und Massenspektrum konnte das gewünschte Produkt nicht nachgewiesen werden. Um Fehler in der Auswertung ausschließen zu können, wurden die Reaktionsgemische aus der Komplexsynthese **107**, **108** und **109** in der Aktivierung von Alloc-**59** unter biologisch relevanten Bedingungen getestet. Dabei konnte allerdings kein signifikanter Umsatz gefunden werden. Aus diesen Ergebnissen wurde geschlossen, dass die gewählten Ligand unter Umständen eine zu große Basizität besitzen und damit die gewünschten Komplex durch eine zu große Elektronendichte destabilisiert werden.



Schema 3.14. Darstellung des Komplexes **109**. Reaktionsbedingungen: **(a)** **111** (1.0 eq), Schwefelsäure in Methanol bei 80 °C für 18 h; **(b)** **116** (1.0 eq), Natriumborhydrid (2.0 eq), LiCl (2.0 eq) in THF bei 23 °C für 18 h; **(c)** **117** (1.0 eq), Allylbromid (1.1 eq), Natriumhydrid (1.1 eq) in DMF bei 0 → 23 °C für 2 h; **(d)** **62** (1.0 eq), **118** (1.0 eq) in DCM bei 23 °C für 30 min.

Aus diesem Grund wurde der 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110** angestrebt, dessen phenolischer Ligand eine geringere Basizität besitzt als die bereits beschriebenen Amid-, Sulfonsäureamid und Alkoholat-Liganden. Zur Synthese des Komplexes **110** wurde zu Beginn 8-Hydroxychinolin **119** in einer Ausbeute von 46% zum Allylether **120** umgesetzt (siehe Schema 3.15). Anschließend wurde der Allylether und der Triacetonitril-Komplex **62** unter Standardbedingungen zur Reaktion gebracht. Erfreulicherweise konnte in diesem Fall der gewünschte Komplex nach Waschen mit Ethylacetat isoliert werden.

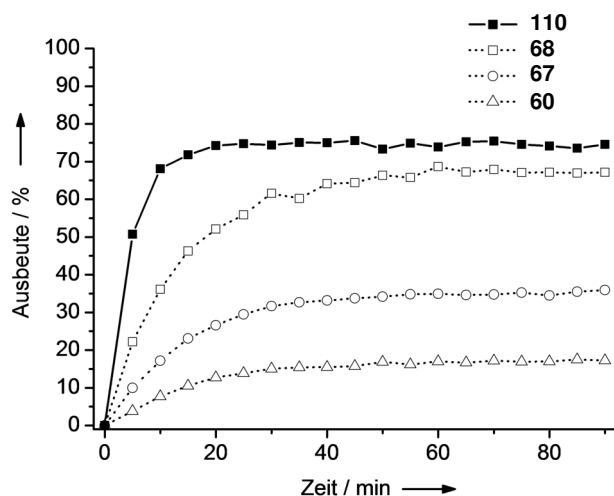
Als der 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110** anschließend unter biologisch relevanten Bedingungen in der Aktivierung von Alloc-**59** evaluiert wurde, konnte eine deutliche Steigerung in der katalytischen Aktivität beobachtet werden. Der neue Komplex übertraf nicht nur den Leitstruktur-Komplex **60**, sondern auch dessen optimierte Dimethylamino-



Schema 3.15. Darstellung des Komplexes **110**. Reaktionsbedingungen: **(a)** **119** (1.0 eq), Allylbromid (2.0 eq), Kaliumcarbonat (2.0 eq) in DMF bei 80 °C für 18 h; **(b)** **62** (1.0 eq), **120** (1.0 eq) in DCM bei 23 °C für 30 min.

Variante **68**. Wie in Abbildung 3.12 dargestellt wurde, zeigt der 8-Hydroxychinolinat-Komplex eine zehnfach größere Anfangsgeschwindigkeit sowie eine fünffach größere katalytische Produktivität als der Leitstrukturkomplex. Es wird allerdings auch deutlich, dass die Deaktivierungsrate ebenfalls anstieg, sodass die Reaktionsgeschwindigkeit nach fünf Minuten nur noch die Hälfte der Anfangsgeschwindigkeit erreicht und bereits nach 20 Minuten keine Aktivierung des Substrates mehr beobachtet werden kann (siehe Abbildung D.2).

A (Reaktionsverlauf)



B (Endpunktbestimmung)

Komplex	UV/Vis	anal. HPLC	
	Ausbeute	Ausbeute	Umsatz
60	17%	12%	10%
67	36%	23%	24%
68	68%	30%	33%
110	71%	56%	56%

Abbildung 3.12. Aktivierung von Alloc-**59** mit dem 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110** im Vergleich zu den 2-Carboxychinolinat-Komplexen **60**, **67** und **68**. **(A)** Ausbeute im Reaktionsverlauf über UV/Vis. **(B)** Ausbeute/Umsatz nach Reaktionsende über UV/Vis bzw. analytische HPLC. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2. Details: Tabelle D.11 und D.38.

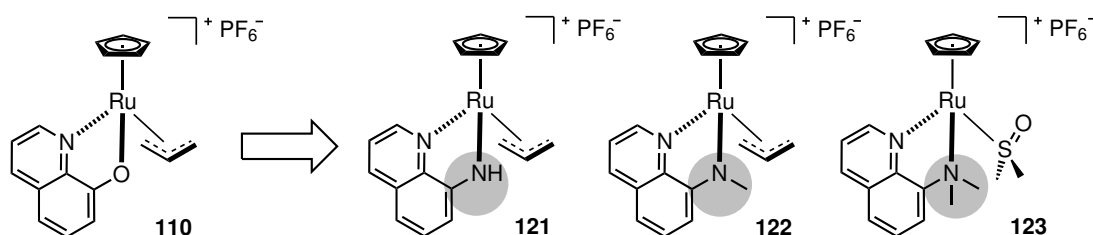
Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das hier gezeigte 8-Hydroxychinolinat-Ligandensystem aufgrund der hohen katalytischen Aktivität des Komplexes **110** eine interessante Alternative zum bereits bekannten 2-Carboxychinolinat-System ist. Trotz der großen Deaktivierungsrate konnte durch die hohe Reaktionsgeschwindigkeit bereits deutlich größere Ausbeuten in der Aktivierung von Alloc-**59** erzielt werden. Es wird angenommen, dass die hohe Deaktivierungsrate durch weitere Ligandenmodifikationen verbessert und damit die katalytische Produktivität noch weiter gesteigert werden kann.

3.5. Modifikationen des 8-Hydroxychinolinat-Komplexes

Im folgenden Abschnitt werden verschiedene funktionelle Gruppen am 8-Hydroxychinolinat- und Cyclopentadienyl-Liganden des Komplexes **110** eingeführt und deren Effekt auf die katalytische Produktivität sowie Wechselzahl untersucht.

3.5.1. Substitution des Alkohols - 8-Aminochinolin-Komplexe

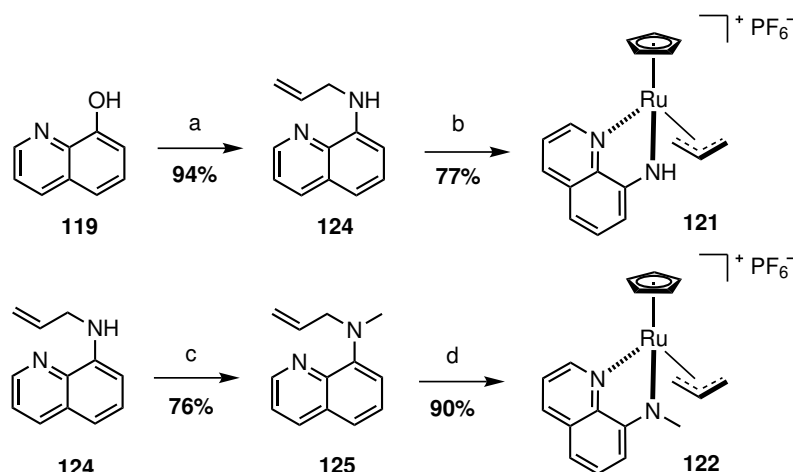
F. Faraone beschrieb Allylierungsreaktionen mit C-/O-Nukleophilen und Cinnamylchlorid unter Verwendung der Katalysatoren des Typs $[\text{CpRu}(\text{N},\text{N})(\text{Acetonitril})]\text{PF}_6$.^[149,150] Wobei der zweizählige Stickstoffligand aus Homologen des 8-Aminochinolins bestand und unter anderem Amino-, *N*-Methylamino- und *N,N*-Dimethylamino- substituierte Chino-line umfasste. Die entsprechenden Komplexe erzielten unter milden Bedingungen und bei niedriger Katalysatorbeladung hohe Ausbeuten. Es wurde angenommen, dass diese hohe katalytische Aktivität auch auf biologische Bedingungen übertragbar ist. Aus diesem Grund sollten die drei Amin-substituierten Komplexderivate dargestellt werden (siehe Schema 3.16): 8-Aminochinolinat (**121**), 8-Methylaminochinolinat (**122**) und 8-Dimethylaminochinolin (**123**).



Schema 3.16. Substitution des koordinierenden Sauerstoffs im 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110** durch Stickstoff.

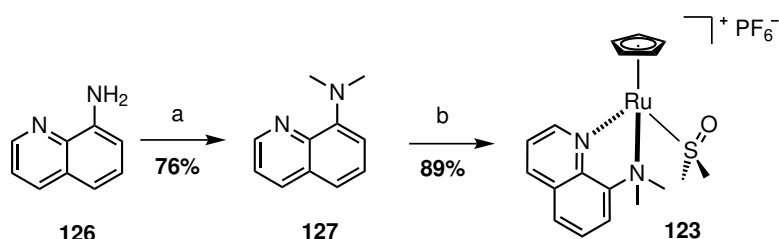
Zur Synthese des 8-Aminochinolinat-Komplexes **121** wurde 8-Hydroxychinolin (**119**) mit Natriumdisulfit in einem Druckröhrchen umgesetzt (siehe Schema 3.17). Das Natriumdisulfit bildete im Reaktionsverlauf aus der Hydroxygruppe eine Abgangsgruppe, sodass in einer elektrophilen Substitution das Allylamin am Aromaten angreifen konnte. Das zu 94% isolierte Allylaminochinolin **124** wurde anschließend unter Standardbedingungen mit dem Triacetonitril-Komplex **62** zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsprodukt wurde mit Diethylether gewaschen, sodass der gewünschte Komplex zu 77% isoliert werden konnte.

Zur Synthese des 8-Methylaminochinolinat-Komplexes **122** wurde zu Beginn Allylaminochinolin **124** mit Hilfe von Formaldehyd methyliert (siehe Schema 3.17). Das Formaldehyd wurde als wässrige Formalin-Lösung hinzugegeben und als Reduktionsmittel Natriumcyanoborhydrid verwendet. Es wurde hier Natriumcyanoborhydrid verwendet, da dieses im Gegenteil zum sonst überlegenen Natriumtriacetoxyborhydrid die Anwesenheit von Wasser tolerieren kann.^[151] Das Methylallylaminochinolin **125** konnte zu 76% isoliert und anschließend zur Synthese des 8-Methylaminochinolinat-Komplexes verwendet werden. Nachdem der Komplex unter Standardbedingungen dargestellt wurde, konnte nach Waschen mit Diethylether das gewünschte Produkt zu 90% erhalten werden.



Schema 3.17. Darstellung der Komplexe **121** und **122**. Reaktionsbedingungen: **(a)** **119** (1.0 eq), Natriumdisulfid (1.5 eq) und Allylamin (4.0 eq), Kaliumcarbonat (2.0 eq) in DMF bei 80 °C für 18 h; **(b)** **62** (1.0 eq), **124** (1.0 eq) in DCM bei 23 °C für 30 min; **(c)** **124** (1.0 eq), Formalin (37%, 5.0 eq), Natriumcyanoborhydrid (2.0 eq) und Essigsäure (2.0 eq) in Acetonitril/Wasser (5:1) bei 0 → 23 °C für 23 h; **(d)** **62** (1.0 eq), **125** (1.0 eq) in DCM bei 23 °C für 30 min.

Zur Synthese des Dimethylaminochinolin-Komplexes **123** wurde 8-Aminochinolin (**126**) analog zur Synthese des Allylaminochinolins **124** in einer reduktiven Methylierung umgesetzt (siehe Schema 3.18).^[152] Das zu 76% erhaltene Dimethylaminochinolin **127** wurde anschließend unter Standardbedingungen und Dimethylsulfoxid-Zugabe zur Reaktion gebracht, sodass nach Waschen mit Diethylether der gewünschte Dimethylaminochinolin-Komplex zu 89% isoliert werden konnte. Es wurde dabei an Stelle eines Allyl-Liganden der labile DMSO-Ligand verwendet, sodass der einfach positiv geladene Komplex als Salz mit Hexafluorophosphat erhalten wurde. Ähnlich wie bereits beim Bipyridin-Komplex **78** ist Dimethylsulfoxid anderen Liganden wie Acetonitril überlegen, da der entsprechende Komplex stabiler und damit leichter zu isolieren ist. Zum Vergleich wurde der homologe Acetonitril-Komplex auf analoge Weise dargestellt. Allerdings oxidierte dieser relativ rasch unter Luftsauerstoff, sodass diese Strategie auch bei den folgenden Komplexen nicht weiter verfolgt wurde.

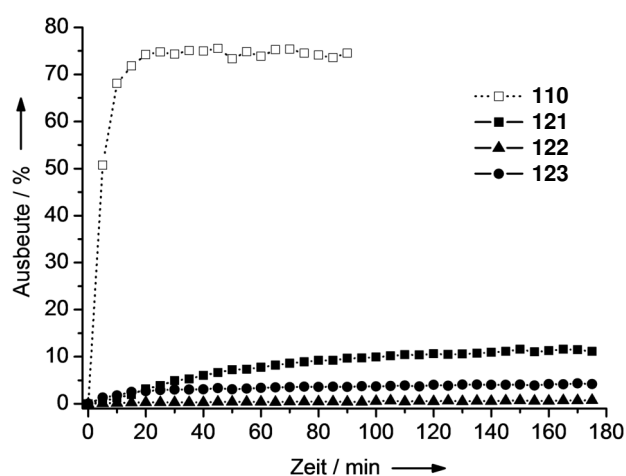


Schema 3.18. Darstellung des Komplexes **123**. Reaktionsbedingungen: **(a)** **126** (1.0 eq), Formalin (37%, 10.0 eq), Natriumcyanoborhydrid (3.0 eq) und Essigsäure (3.0 eq) in Acetonitril/Wasser (5:1) bei 0 → 23 °C für 23 h; **(b)** **62** (1.0 eq), **127** (1.0 eq) in DCM bei 23 °C für 30 min.

Nachdem die drei dargestellten Amino-Komplexe in der Aktivierung von Alloc-**59** evaluiert wurden, zeigte sich bei allen Komplexen eine geringere Produktivität als für den Komplex **110** (siehe Abbildung 3.13). Allerdings konnte wie gewünscht eine größere Stabilität erzielt werden, was sich zum Beispiel in der reduzierten Deaktivierungsrate des Amino-Komplexes **121** zeigte. Obwohl der Amino-Komplex **121** eine verbesserte Stabi-

lität besitzt, wird aufgrund der geringen Reaktionsgeschwindigkeit lediglich ein moderater Umsatz erzielt. Interessanterweise steigt beim Amino-Komplex **121** die Reaktionsgeschwindigkeit innerhalb der ersten 15 Minuten an. Dieser Effekt wurde bisher noch bei keinem der dargestellten Komplex beobachtet und der zugrunde liegende Mechanismus konnte noch nicht vollständig geklärt werden. Es wird aber davon ausgegangen, dass der Amino-Komplex teilweise deprotoniert vorliegt und erst in der Reaktionslösung durch Protonierung in die aktive Spezies überführt wird. Ein Hinweis dafür wurde in der massenspektrometrischen Untersuchung gefunden. Dabei wurde neben dem gewünschten Molekülpeak $[M]^+$ mit der Masse von 351 auch die Molekülmasse von 350 gefunden, die dem deprotonierten Komplex $[M-H]^+$ entspricht. Beide Molekülpeaks traten mit einer Häufigkeit von etwa 1:1 auf. Vergleichbare Signale konnten bei den homologen Komplexen **122** und **123** nicht beobachtet werden.

A (Reaktionsverlauf)



B (Endpunktbestimmung)

Komplex	UV/Vis	anal. HPLC	
	Ausbeute	Ausbeute	Umsatz
110	71%	56%	56%
121	11%	19%	20%
122	1%	1%	0%
123	4%	9%	12%

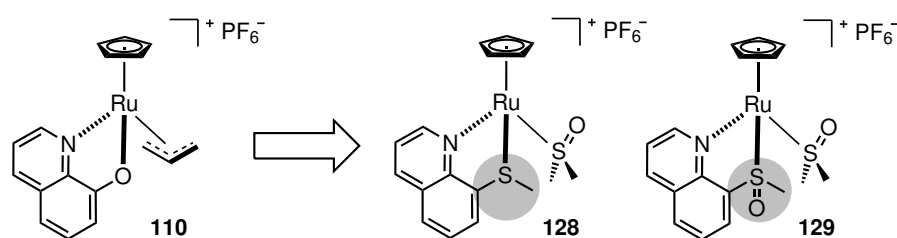
Abbildung 3.13. Aktivierung von Alloc-59 mit den 8-Amino-Komplexen **121**, **122** und **123** im Vergleich zum 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110**. **(A)** Ausbeute im Reaktionsverlauf über UV/Vis. **(B)** Ausbeute/Umsatz nach Reaktionsende über UV/Vis bzw. analytische HPLC. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2. Details: Tabelle D.12 und D.38.

Ein weiterer Hinweis dafür, dass das Proton am koordinierenden Amin eine entscheidende Rolle in der katalytischen Aktivität besitzt, kann durch den Komplex **122** nachvollzogen werden. Der Methylamin-Komplex besitzt an Stelle des Protons eine Methylgruppe und zeigte in der Aktivierung von Alloc-59 keinen Umsatz. Interessanterweise konnte hingegen beim Dimethylamino-Komplex **123** eine moderate Aktivität gemessen werden, obwohl auch hier kein Amin-gebundenes Proton vorhanden ist. Es wird vermutet, dass die beobachtete Aktivität durch den anderen Bindungscharakter erzeugt wird. Die Amino- und Methylamino-Liganden donieren durch ihre negative Ladung deutlich mehr Elektronen zum Rutheniumzentrum als der neutrale Dimethylamino-Ligand. Es wird aber auch deutlich, dass der sterisch anspruchsvolle Dimethylamino-Ligand die Stabilität des Komplexes **123** gegenüber dem Amino-Komplex deutlich reduziert, sodass bereits nach 20 Minuten keine Aktivität mehr beobachtet werden kann.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass mit Hilfe der 8-Aminochinolinat-Liganden eine größere Komplexstabilität erreicht werden konnte. Durch eine reduzierte katalytische Wechselzahl wurde die Produktivität des 8-Hydroxychinolinat-Komplexes **110** allerdings nicht übertroffen.

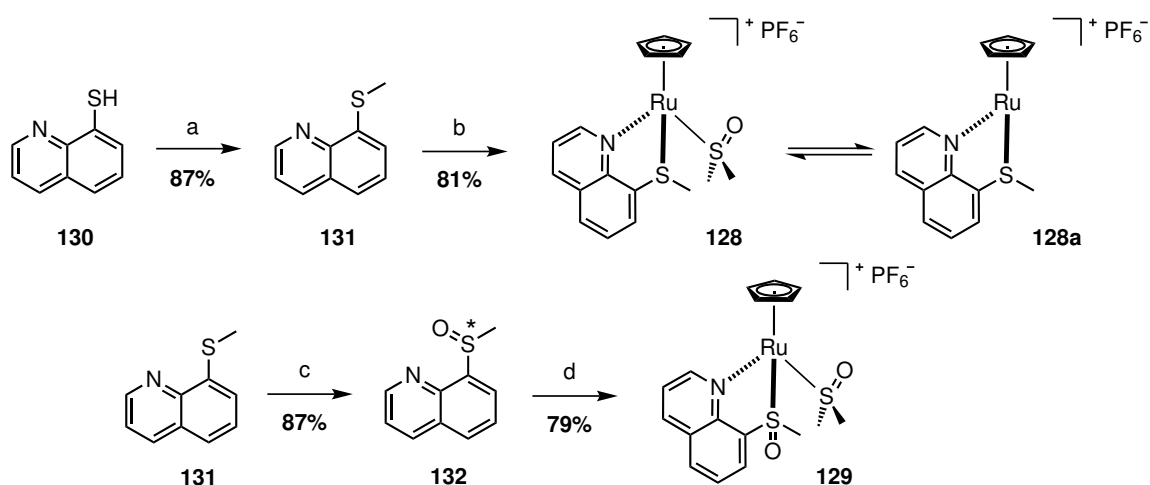
3.5.2. Substitution des Alkohols - 8-Mercaptochinolin-Komplexe

Aus meiner Masterarbeit ist bekannt, dass Dimethylsulfoxid eine relativ stabile Bindung zu Cp-Ruthenium-Komplexen eingeht.^[113] Es wurde angenommen, dass dem entsprechend ein Schwefelligand die Komplexstabilität erhöhen und damit die Deaktivierungsrate reduzieren kann. Aus diesem Grund sollte der Methylsulfid-Komplex **128** und der Methylsulfoxid-Komplex **129** dargestellt werden (siehe Schema 3.19). Ein entsprechender Sulfid-Komplex $[\text{Cp}(8\text{-Mercaptochinolinat})\text{Ru}(\text{Allyl})]\text{PF}_6$ wurde nicht angestrebt, da der zu koordinierende Schwefel eine zu große Reaktivität besitzen würde.^[153]



Schema 3.19. Substitution des koordinierenden Sauerstoffs im 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110** durch Schwefel.

Zur Synthese des Methylsulfid-Komplexes **128** wurde 8-Mercaptochinolin (**130**) mit Methyljodid zu 87% alkyliert und anschließend unter Standardbedingungen und DMSO-Zugabe umgesetzt (siehe Schema 3.20). Das Rohprodukt wurde mit Diethylether gewaschen, sodass der gewünschte Komplex mit einer Ausbeute von 81% isoliert werden konnte. Der DMSO-Ligand ist nur schwach am Ruthenium gebunden, sodass beim Versuch überschüssiges DMSO aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen auch der DMSO-freie Komplex **128a** isoliert wurde. Dabei ist unklar, ob der Komplex als Dimer oder als Einzelmolekül vorliegt. Es kann aber gesagt werden, dass der gewünschte Methylsulfid-Komplex **128** mit DMSO als Liganden dargestellt werden konnte, da die entsprechende Masse von 420 gefunden wurde.



Schema 3.20. Darstellung der Komplexe **128** und **129**. Reaktionsbedingungen: **(a)** **130** (1.0 eq), Methyljodid (2.0 eq), Kaliumcarbonat (3.0 eq) in DMF bei 23 °C für 1 h; **(b)** **62** (1.0 eq), **131** (1.0 eq) in DCM/DMSO bei 23 °C für 30 min; **(c)** **131** (1.0 eq), Wasserstoffperoxid (30%, 2.0 eq) in Essigsäure bei 0 → 23 °C für 19 h; **(d)** **62** (1.0 eq), **132** (1.0 eq) in DCM/DMSO bei 23 °C für 30 min.

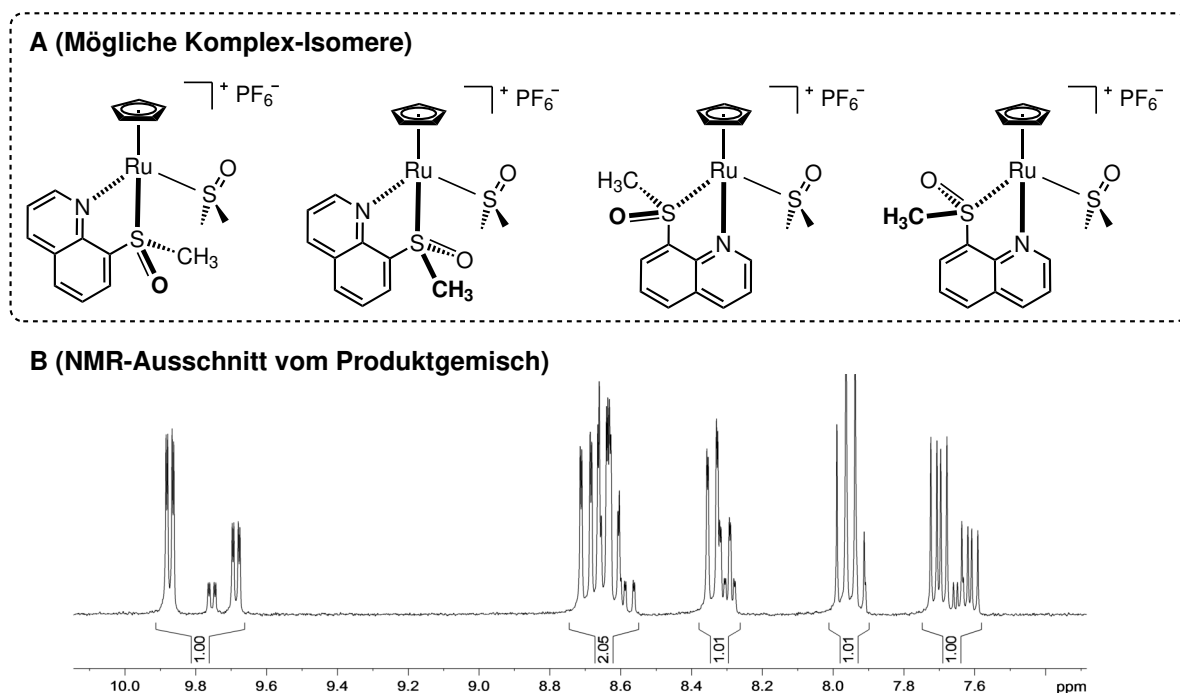
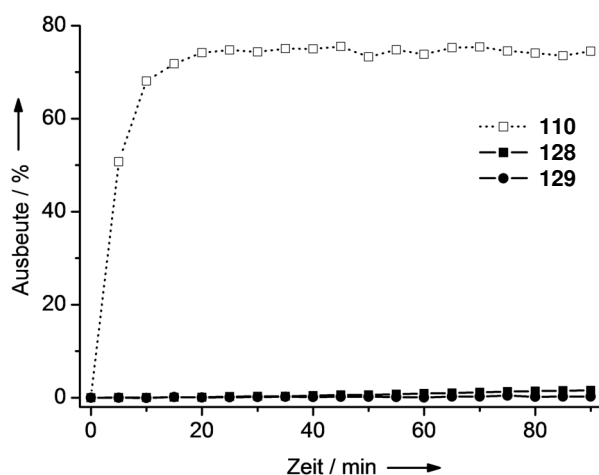


Abbildung 3.14. (A) Mögliche Komplexisomere des Methylsulfoxid-Komplexes **129**. **(B)** ^1H -NMR-Ausschnitt (300 MHz in DMSO) vom Produktgemisch **129**.

Zur Synthese des Methylsulfoxid-Komplexes **129** wurde der Methylsulfid-Ligand **131** mit Wasserstoffperoxid oxidiert, sodass der einfach oxidierte Thioether **132** isoliert (87%) werden konnte (siehe Schema 3.20). Überschüssige Essigsäure wurde durch Koevaporation mit Toluol entfernt. Während der Synthese entstand ein Gemisch aus zwei Enantiomeren, das nicht getrennt wurde. Der entsprechende Komplex konnte anschließend zu 79% dargestellt werden, indem der Ligand **132** unter Standardbedingungen und DMSO-Zugabe mit dem Triacetonitril-Komplex **62** zur Reaktion gebracht wurde. Dabei war zu erwarten, dass durch die Koordination der beiden enantiomeren Liganden bis zu vier verschiedene Ruthenium-Komplexe entstehen können (siehe Abbildung 3.14A). Als das Reaktionsgemisch mit Hilfe der NMR-Spektroskopie untersucht wurde, konnten drei verschiedene Signalsätze mit unterschiedlichen Intensitäten beobachtet werden (siehe Abbildung 3.14B). Die entsprechenden Verbindungen konnten nicht voneinander getrennt werden, sodass die chemische Aktivierung der Alloc-Substrate mit dem Produktgemisch durchgeführt werden musste. Obwohl davon auszugehen ist, dass die Isomere eine voneinander abweichende Reaktivität besitzen, kann dennoch aufgrund der Gesamtaktivität eingeschätzt werden, wie sich die jeweiligen Einzelverbindungen verhalten werden.

Die dargestellten Komplexe **128** und **129** wurden abschließend in der Aktivierung von Alloc-**59** getestet (siehe Abbildung 3.15). Dabei zeigte sich nur beim Methylsulfid-Komplex eine katalytische Aktivität. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist zu Beginn äußerst gering, nimmt aber mit der Zeit zu, sodass nach 24 Stunden etwa 11% Umsatz beobachtet werden konnte. Die ausdauernde Aktivität spricht für eine hohe Komplexstabilität. Trotz der langsamen Deaktivierung ist der Methylsulfid-Komplex **128** aber deutlich inaktiver als der Komplex **110**, sodass dessen Produktivität nicht übertroffen werden konnte. Beim Methylsulfoxid-Komplexgemisch wurde kein Umsatz beobachtet, sodass davon auszugehen ist, dass auch die jeweiligen Reinverbindungen keine Aktivität besitzen.

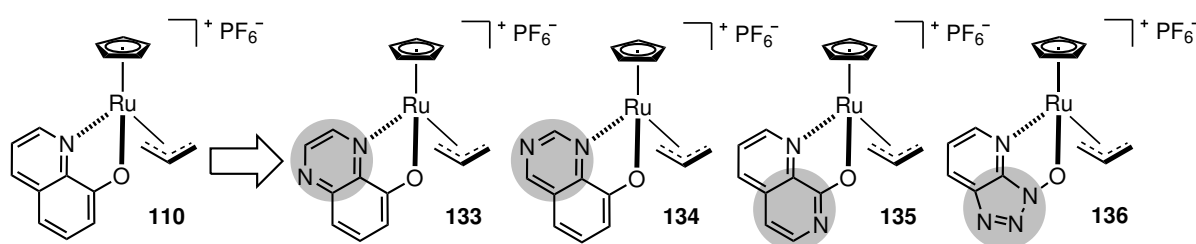
A (Reaktionsverlauf)**B (Endpunktbestimmung)**

Komplex	UV/Vis	anal. HPLC	
	Ausbeute	Ausbeute	Umsatz
110	71%	56%	56%
128	10%	11%	10%
129	0%	1%	1%

Abbildung 3.15. Aktivierung von Alloc-59 mit den 8-Mercapto-Komplexen **128** und **129** im Vergleich zum 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110**. **(A)** Ausbeute im Reaktionsverlauf über UV/Vis. **(B)** Ausbeute/Umsatz nach Reaktionsende über UV/Vis bzw. analytische HPLC. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2. Details: Tabelle D.13 und D.38.

3.5.3. Komplexe mit Stickstoff-reicheren Aromaten

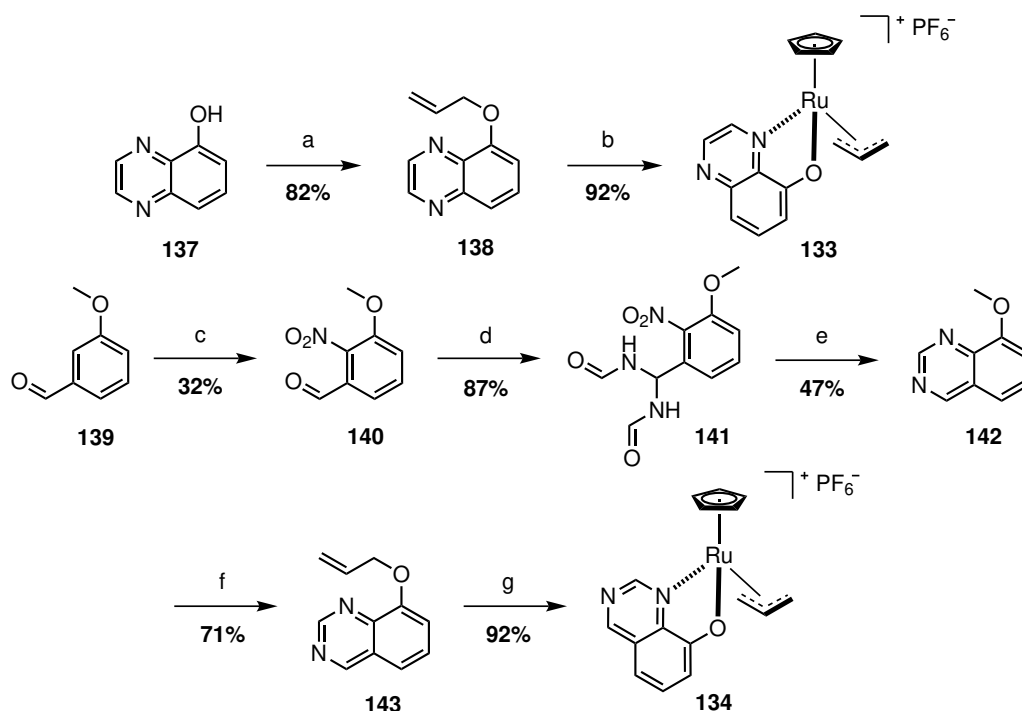
Es wurde untersucht, welchen Einfluss Gerüstmodifikationen des 8-Hydroxychinolinat-Liganden auf die Komplexstabilität haben. Aus diesem Grund sollten die Stickstoff-reicheren Chinolin-Liganden und die entsprechenden Komplexe dargestellt werden: Chinoxalin-Komplex **133**, Chinazolin-Komplex **134**, Pyridon-Komplex **135** sowie der Azabenzotriazol-Komplex **136**.



Schema 3.21. Substitution des Chinolin-Gerüsts mit Stickstoff-reicheren Aromaten.

Zur Synthese des Chinoxalin-Komplexes **133** wurde 8-Hydroxychinoxalin (**137**) mit Allylbromid und Kaliumcarbonat zu 82% zum Allylether umgesetzt (siehe Schema 3.22). Der Ligand **138** wurde anschließend unter Standardbedingungen mit dem Triacetonitril-Komplex **62** zur Reaktion gebracht, sodass nach Waschen mit Dichlormethan der gewünschte Komplex in einer Ausbeute von 92% isoliert werden konnte.

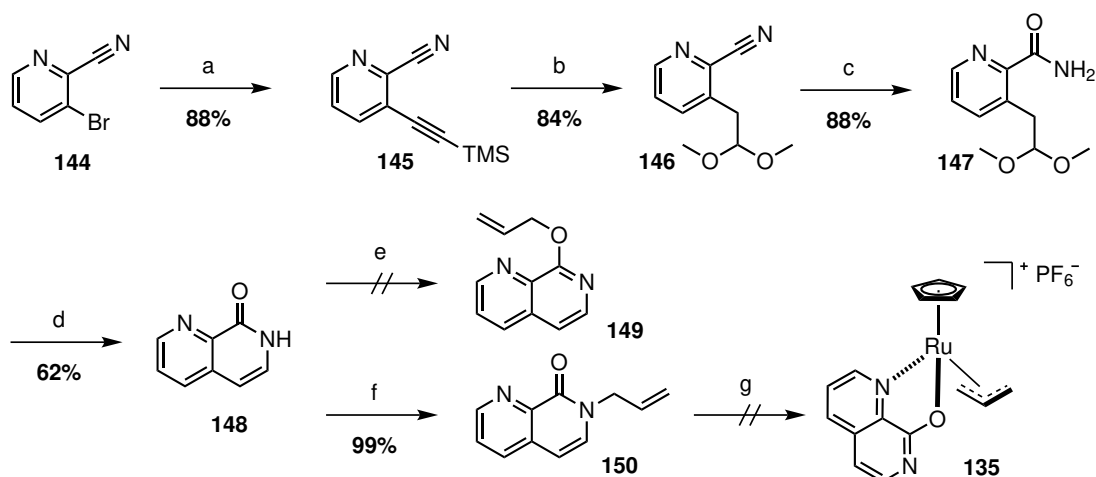
Zur Synthese des Chinazolin-Komplexes **134** wurde 3-Methoxybenzaldehyd (**139**) in Nitriersäure umgesetzt (siehe Schema 3.22).^[154] Dabei wurde nicht nur die gewünschte Position 2 selektiv, sondern auch die Positionen 4 und 6 nitriert. Die Nebenprodukte konnten durch Kristallisation aus Toluol entfernt werden, sodass das gewünschte Produkt **140** zu 32% isoliert werden konnte. Die Aufreinigung wurde direkt nach der Synthese und unter Schutzgas durchgeführt, da der Aldehyd zur Oxidation neigte. Das Produkt wur-



Schema 3.22. Darstellung der Komplexe **133** und **134**. Reaktionsbedingungen: **(a)** **137** (1.0 eq), Allylbromid (2.0 eq), Kaliumcarbonat (2.0 eq) in Aceton bei 100 °C für 3 h; **(b)** **62** (1.0 eq), **138** (1.0 eq) in DCM bei 23 °C für 30 min; **(c)** **139** (1.0 eq) in Schwefelsäure/Salpetersäure bei 23 °C für 30 min; **(d)** **140** (1.0 eq) in Formamid/HCl-Gas bei 23–100 °C für 3 Tage; **(e)** **141** (1.0 eq), Zink (12.5 eq) in Essigsäure bei 23 °C für 19 h; **(f)** i) **142** (1.0 eq), Bortribromid (3.0 eq) in DCM bei 23 °C für 15 min; ii) Allylbromid (2.0 eq), Natriumhydrid (2.0 eq) in DMF bei 23 °C für 3 h; **(g)** **62** (1.0 eq), **143** (1.0 eq) in DCM bei 23 °C für 30 min.

de anschließend säurekatalysiert mit Formamid zum *N,N*-Acetal **141** umgesetzt, indem durch das Reaktionsgemisch Hydrochlorid-Gas geleitet wurde.^[155] Das Gas diente nicht nur als Säurekatalysator, sondern auch zur Wasserbindung. Andere Reaktionsbedingungen unter Wasserausschluss und mit starken Säuren wie Trifluoressigsäure führten zu keinem Umsatz. Das zu 87% isolierte Acetal wurde im nächsten Schritt mit Zink und Essigsäure reduziert. Dabei wurde die Nitrogruppe zum Amin überführt und direkt im weiteren Reaktionsverlauf der Ringschluss zum gewünschten Aromaten durchgeführt. Die Methoxy-Schutzgruppe des Chinazolins **142** wurde in einer Reaktion mit Bortribromid entfernt und das isolierte Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung direkt mit Allylbromid zum Allylether (71%, zwei Stufen) umgesetzt, da der freie Alkohol eine Eluation über Kieselgel verhinderte. Der Allylether **143** wurde schließlich unter Standardbedingungen mit dem Triacetonitril-Komplex **62** zur Reaktion gebracht, sodass der gewünschte Komplex **134** nach Waschen mit Ethylacetat in einer Ausbeute von 92% isoliert werden konnte.

Zur Synthese des Pyridon-Komplexes **135** wurde zu Beginn 3-Brompyridin **144** in einer Sonogashira-Reaktion mit Trimethylsilyl-Acetylen umgesetzt (siehe Schema 3.23).^[156] Das zu 88% isolierte Alkin **145** wurde anschließend mit Natriummethanolat zur Reaktion gebracht, sodass das Dimethylacetal **146** gebildet wurde.^[156] Das Produkt wurde unter basischen Bedingungen mit Wasserstoffperoxid umgesetzt, sodass das Nitril zum Amid hydrolysierte.^[156] Das Rohprodukt konnte dabei nicht wie beschrieben über Kristallisation aus Hexan aufgereinigt werden, da das Produkt eine zu geringe Löslichkeit zeigte. Nach Eluation über Kieselgel mit Ethylacetat konnte allerdings das gewünschte Amid **147** zu

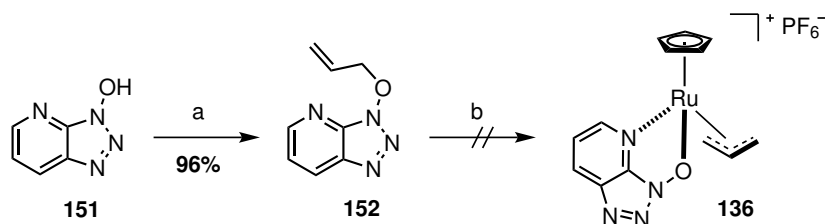


Schema 3.23. Darstellung des Pyridon-Komplexes **135**. Reaktionsbedingungen: **(a)** **144** (1.0 eq), Trimethylsilylacetylen (1.2 eq), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.02 eq), Kupferiodid (0.04 eq) in Triethylamin bei 110 °C für 26 h; **(b)** **145** (1.0 eq), Natrium (3.5 eq) in Methanol bei 80 °C für 17 h; **(c)** **146** (1.0 eq), Natriumcarbonat, Wasserstoffperoxid in Wasser/Aceton bei 23 °C für 20 h; **(d)** **147** (1.0 eq), Trifluoressigsäure (0.1 eq) in Toluol bei 100 °C für 2 Tage; **(e)** **148** (1.0 eq), Allylbromid (1.0 eq), Tetrabutylammoniumchlorid (0.1 eq), Natriumhydroxid in Toluol/Wasser bei 100 °C für 26 h; **(f)** **148** (1.0 eq), Natriumhydrid (1.1 eq), Allylbromid (1.1 eq) in DMF bei 60 °C für 17 h; **(g)** **62** (1.0 eq), **150** (1.0 eq) in DCM bei 23 °C für 30 min.

88% isoliert werden. Die darauf folgende Ringschließung unter den beschriebenen Bedingungen mit Toluolsulfonsäure bei 100 °C konnte nicht beobachtet werden, sodass auch nach 18 Stunden das gewünschte Pyridon **148** nicht gebildet wurde.^[156] Sobald allerdings Trifluoressigsäure verwendet wurde, konnte der Ringschluss säurekatalysiert durchgeführt werden und das entsprechende Produkt mit einer Ausbeute von 62% isoliert werden. Das Rohprodukt konnte dabei nicht aus Methanol umkristallisiert werden, sondern wurde durch einfaches Waschen mit Toluol aufgereinigt. Auch der entsprechende Allylether **149** konnte nicht nach der Literaturvorschrift dargestellt werden:^[157] Die Reaktion des Pyridons **148** mit Tetrabutylammoniumchlorid, Natriumhydroxid und Allylbromid in Toluol bei 100 °C führte nach 26 Stunden nicht zum gewünschten Allylether, sondern zu einer Vielzahl von verschiedenen Produkten. Aufgrund dieser Syntheseschwierigkeiten wurde darauf verzichtet den Allylether darzustellen und stattdessen das entsprechende Allylamid **150** zu synthetisieren. Dazu wurde das Pyridon mit Natriumhydrid und Allylbromid zur Reaktion gebracht. Der Umsatz konnte nur mit NMR-Spektroskopie und nicht mit Hilfe von Dünnschichtchromatographie verfolgt werden. Das gewünschte Produkt wurde dabei zu 99% isoliert. Als schließlich das Allylpyridon mit dem Triacetonitril-Komplex **62** unter Standardbedingungen zur Reaktion gebracht wurde, konnte der gewünschte Komplex **135** nicht isoliert werden. Auch der Versuch den Komplex direkt mit dem Pyridon **148** unter Natriumhydrid- sowie Allylbromid-Zugabe darzustellen, blieb erfolglos.

Zur Synthese des Azabenzotriazol-Komplex **136** wurde Azabenzotriazol (**151**) mit Allylbromid zum Allylether **152** umgesetzt (96%). Der Ligand wurde anschließend unter Standardbedingungen mit dem Triacetonitril-Komplex **62** zur Reaktion gebracht (siehe Schema 3.24). Der gewünschte Komplex konnte dabei allerdings nicht isoliert werden.

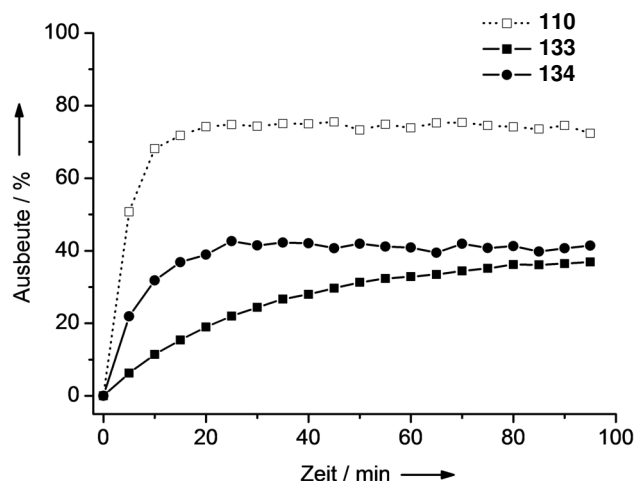
Anschließend wurde der Chinoxalin-Komplex **133** und der Chinazolin-Komplex **134** in der Aktivierung von Alloc-**59** untersucht (siehe Abbildung 3.16). Dabei zeigte sich bei den neuen Komplexen eine um etwa 50% reduzierte katalytische Produktivität. Der geringere



Schema 3.24. Darstellung des Azabenzotriazol-Komplexes **136**. Reaktionsbedingungen: **(a)** **151** (1.0 eq), Allylbromid (2.0 eq), Kaliumcarbonat (2.0 eq) in Aceton bei 80 °C für 22 h; **(b)** **62** (1.0 eq), **152** (1.0 eq) in DCM bei 23 °C für 30 min.

Umsatz lässt sich auf die reduzierte Reaktionsgeschwindigkeit zurückführen. Interessanterweise zeigte der Chinazolin-Komplex eine deutlich erhöhte Stabilität, sodass auch nach 90 Minuten noch ein Umsatz beobachtet werden konnte. Damit ist die Stabilität um den Faktor 5 größer als beim 8-Hydroxychinolinat-Komplex.

A (Reaktionsverlauf)



B (Endpunktbestimmung)

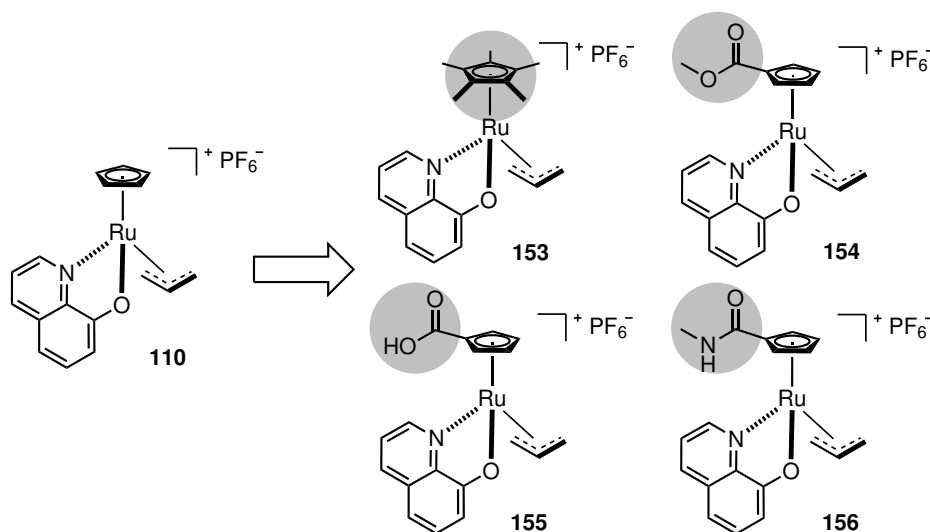
Komplex	UV/Vis	anal. HPLC	
	Ausbeute	Ausbeute	Umsatz
110	71%	56%	56%
133	36%	29%	30%
134	41%	38%	37%

Abbildung 3.16. Aktivierung von Alloc-59 mit dem Chinoxalin-Komplex **133** und dem Chinazolin-Komplex **134** im Vergleich zum 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110**. **(A)** Ausbeute im Reaktionsverlauf über UV/Vis. **(B)** Ausbeute/Umsatz nach Reaktionsende über UV/Vis bzw. analytische HPLC. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2. Details: Tabelle D.14 und D.38.

3.5.4. Komplexe mit Cyclopentadienyl-Modifikationen

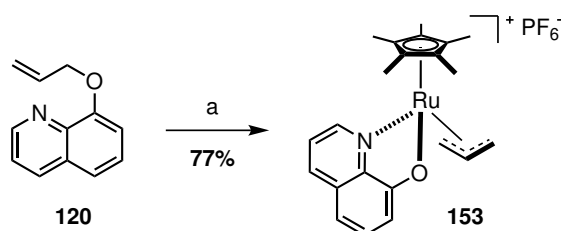
In den bis hier beschriebenen Komplexmodifikationen wurde lediglich das bidentate Ligandengerüst verändert und die Struktur-Aktivitäts-Beziehung untersucht. In meiner Masterarbeit wurde allerdings deutlich, dass auch Strukturvariationen des Cyclopentadienyl-Liganden einen Einfluss auf die katalytische Aktivität haben. Um zu untersuchen, welchen Einfluss Cp-Modifikationen auf die Reaktionsgeschwindigkeit und Produktivität besitzen, sollten die in Schema 3.25 dargestellten Komplex synthetisiert werden.

Zur Synthese des Pentamethyl-Komplexes **153** wurde der Ligand **120** mit dem Cp*-Triacetonitril-Komplex **63** unter Standardbedingungen zur Reaktion gebracht (siehe Schema 3.26). Das Rohprodukt wurde mit Ethylacetat gewaschen, sodass der gewünschte Komplex mit einer Ausbeute von 77% isoliert werden konnte.

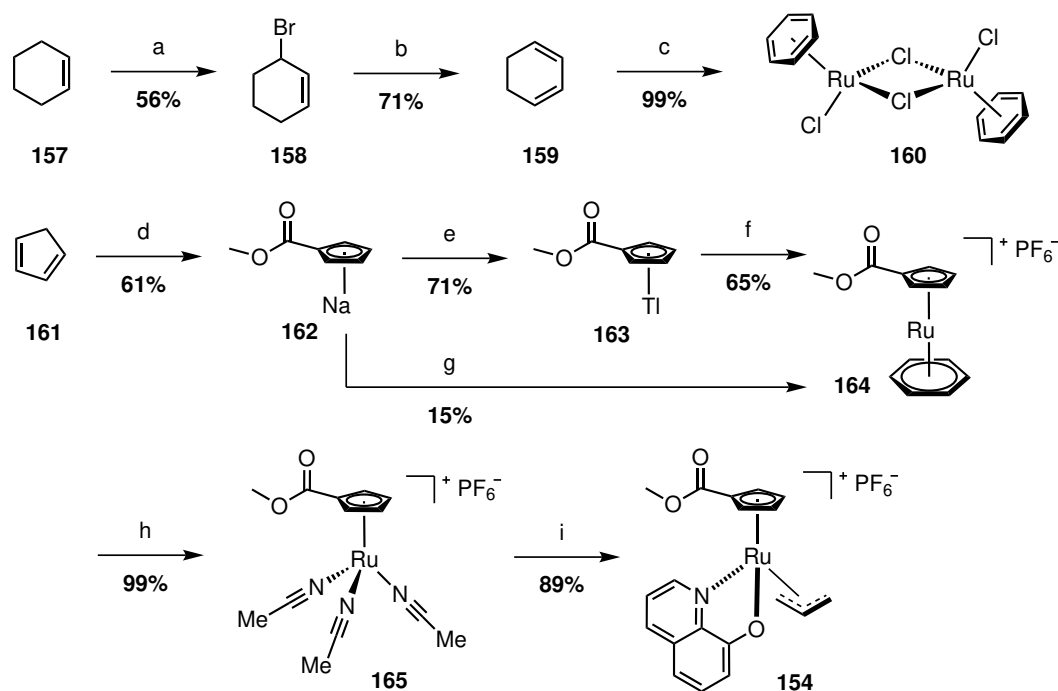


Schema 3.25. Modifikationen des Cyclopentadienyl-Gerüsts.

Zur Synthese des Methylester-Komplexes **154** wurden zu Beginn zwei parallele Syntheserouten verfolgt (siehe Schema 3.27): Zum einen wurde das Chlor-verbrückte Ruthenium-Dimer **160** dargestellt und zum anderen der Cyclopentadienyl-Thallium-Komplex **163**. Zur Synthese des Dimers wurde Cyclohexen (**157**) mit Bromsuccinimid in einer nukleophilen Reaktion bromiert. Nach einfacher Destillation wurde das Bromid **158** zu 56% isoliert und anschließend mit Chinolin zur Reaktion gebracht, sodass Bromwasserstoff eliminiert wurde.^[158] Das so dargestellte Cyclohexadien (**159**) konnte direkt aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert und mit einer Ausbeute von 71% isoliert werden. Das Produkt oxidiert unter Luftsauerstoff und bei Raumtemperatur leicht zu Benzol, sodass das Dien direkt mit Rutheniumchlorid in Ethanol umgesetzt wurde.^[159] Anders als beschrieben, wurde dabei trockener Ethanol verwendet und dadurch der beschriebene Umsatz von 90% weiter erhöht, sodass das gewünschte Produkt quantitativ isoliert werden konnte. Zur Synthese des Thallium-Komplexes wurde Dicyclopentadien refluxiert und das dabei durch eine Retro-Diels-Alder-Reaktion entstandene Cyclopentadien **161** abdestilliert. Das Produkt wurde mit Eis gekühlt und direkt weiter umgesetzt, da eine schnelle Rückreaktion bei Raumtemperatur beobachtet wurde. Das Cyclopentadien wurde mit Natriumhydrid versetzt und anschließend mit Dimethylcarbonat zur Reaktion gebracht, sodass das Cp-Natrium-Derivat **162** gebildet wurde.^[160] Das Rohprodukt wurde unter Luft mit Diethylether gewaschen und damit das gewünschte Produkt zu 61% isoliert. Als die Verbindung **162** direkt mit dem Ruthenium-Dimer zum Sandwich-Komplex **164** umgesetzt wurde, konnte lediglich eine Ausbeute von 10-15% erreicht werden.^[161] Obwohl in der



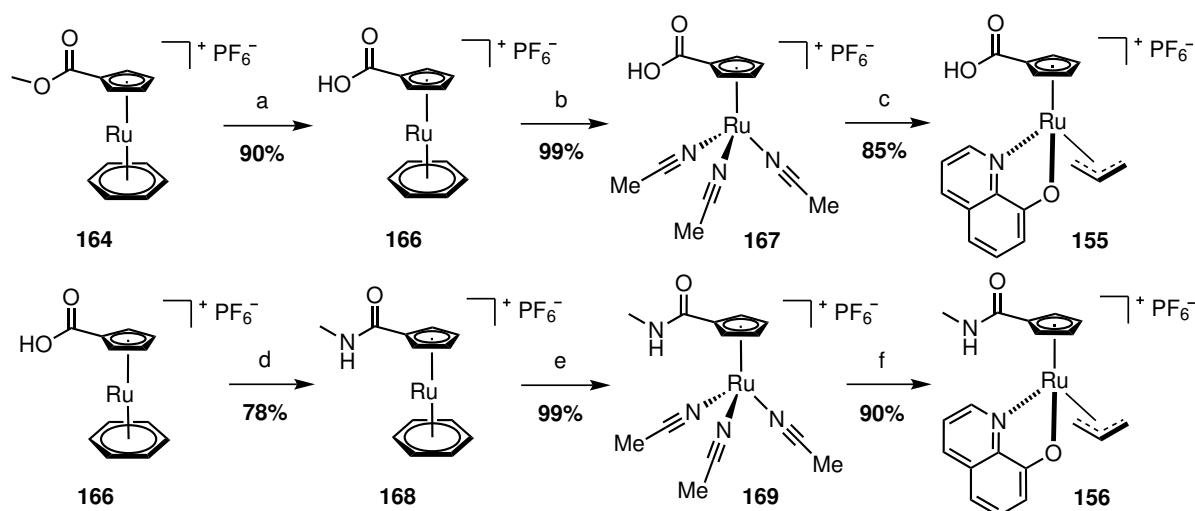
Schema 3.26. Darstellung des Pentamethylcyclopentadienyl-Komplexes **153**. Reaktionsbedingungen: (a) **120** (1.0 eq), $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ (**63**; 1.0 eq) in DCM bei 23 °C für 30 min.



Schema 3.27. Darstellung des Methylester-Komplexes **154**. Reaktionsbedingungen: **(a)** **157** (5.0 eq), NBS (1.0 eq) bei 115 °C für 2 h; **(b)** **158** (1.0 eq), Chinolin (2.5 eq) bei 200 °C; **(c)** **159** (7.0 eq), Rutheniumtrichlorid-Trihydrat (1.0 eq) in Ethanol bei 90 °C für 4 h; **(d)** i) **161** (1.5 eq), Natriumhydrid (1.0 eq) in THF bei 23 °C für 2 h; ii) Dimethylcarbonat (3.0 eq) bei 90 °C für 3 h; **(e)** **162** (1.0 eq), Thalliummethanolat (1.1 eq) in Ethanol bei 23 °C für 30 min; **(f)** **163** (2.0 eq), **160** (1.0 eq) in Acetonitril bei 23 °C für 2 Tage; **(g)** **162** (2.0 eq), **160** (1.0 eq) in Acetonitril bei 100 °C für 24 h; **(h)** **164** (1.0 eq) in Acetonitril mit UV-Licht bei 23 °C für 6 h; **(i)** **120** (1.0 eq), **165** (1.0 eq) in DCM bei 23 °C für 30 min.

Literatur Ausbeuten von bis zu 60% beschrieben werden, konnte dieser hohe Umsatz - trotz mehrfacher Reaktionsführung unter Schutzgas und mit absolutem Lösungsmittel - nicht erreicht werden. Auch eine Variation der Temperatur oder der Reaktionszeit hatte keinen positiven Einfluss auf die Ausbeute. Es wurde allerdings deutlich, dass die beschriebene Reaktionstemperatur von 90–100 °C über Nacht viel zu hoch ist, da bereits bei Raumtemperatur ein Reaktionsende nach zwei Stunden beobachtet wurde. Es wird vermutet, dass das Cp-Natrium-Derivat **162** zu instabil ist und während der Reaktionsführung zersetzt wird. Für eine höhere Ausbeute wurde das Cp-Natrium-Derivat mit Hilfe von Thalliummethanolat in das Cp-Thallium-Derivat **163** überführt (71%) und anschließend mit dem Ruthenium-Dimer umgesetzt, sodass nun der gewünschte Sandwichkomplex **164** zu 65% isoliert werden konnte. Der Benzyl-Ligand wurde anschließend in Acetonitril durch Photolyse mit einer UV-Lampe entfernt und der entsprechende Triacetonitril-Komplex **165** quantitativ isoliert. Zum Schluss wurde der Triacetonitril-Komplex mit dem 8-Hydroxychinolin-Liganden **120** umgesetzt, sodass der gewünschte Methylester-Komplex mit einer Ausbeute von 89% isoliert werden konnte.

Zur Synthese des Carbonsäure-Komplexes **155** wurde der Ester **164** mit Kaliumcarbonat und Wasser hydrolysiert, sodass der Sandwichkomplex **166** zu 90% isoliert werden konnte (siehe Schema 3.28). Nach anschließender Photolyse wurde der Acetonitril-Komplex **167** unter Standardbedingungen zum gewünschten Komplex mit einer Ausbeute von 85% umgesetzt.

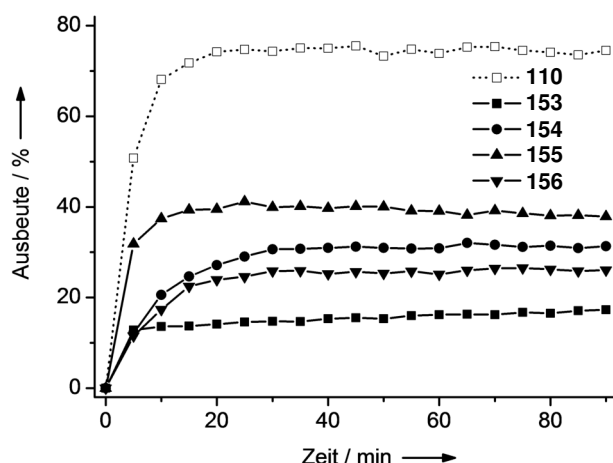


Schema 3.28. Darstellung des Carbonsäure-Komplexes **155** und des Methylamid-Komplexes **156**. Reaktionsbedingungen: **(a)** **164** (1.0 eq), Kaliumcarbonat (5.0 eq) in Acetonitril und Wasser bei 100 °C für 1.5 h; **(b)** **166** (1.0 eq) in Acetonitril mit UV-Licht bei 23 °C für 4 h; **(c)** **120** (1.0 eq), **167** (1.0 eq) in DCM bei 23 °C für 30 min; **(d)** **166** (1.0 eq), HBTU (1.5 eq), HOBT (1.0 eq), Methylamin (40%, 1.5 eq), DIPEA (3.0 eq) in DMF bei 23 °C für 27 h; **(e)** **168** (1.0 eq) in Acetonitril mit UV-Licht bei 23 °C für 4 h; **(f)** **120** (1.0 eq), **169** (1.0 eq) in DCM bei 23 °C für 30 min.

Zur Synthese des Methylamid-Komplexes **156** wurde der Sandwichkomplex **166** in einer Carbodiimid-vermittelten Reaktion mit Methylamin zur Reaktion gebracht (siehe Schema 3.28). Der entsprechende Methylamid-Sandwichkomplex **168** konnte zu 78% isoliert werden. Das Produkt wurde mit Hilfe von UV-Licht photolysiert und der dabei quantitativ gebildete Triacetonitril-Komplex **169** anschließend mit 8-Hydroxychinolin unter Standardbedingungen umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingengt und analysiert. Dabei wurde zwar im Massenspektrum das gewünschte Signal von 409 gefunden, allerdings konnte kein aussagekräftiges NMR-Spektrum erhalten werden. Bereits beim Methylester-Komplex **154** und beim Carbonsäure-Komplex **155** fiel auf, dass die Cp-Modifikationen die Aufreinigung erschweren, oder dass die Komplexe instabiler sind. Die dabei entstehenden Nebenprodukte machten eine NMR-Untersuchungen häufig nicht möglich.

Abschließend wurden die dargestellten Cp-modifizierten Komplexe in der Aktivierung von Alloc-**59** untersucht (siehe Abbildung 3.17). Dabei zeigte sich, dass keiner der neuen Komplexe die katalytische Produktivität des Leitstruktur-Komplexes **110** übertrifft. Der Pentamethyl-Komplex **153** zeigte zwar eine schnelle Anfangsgeschwindigkeit, wurde aber sofort nach Reaktionsbeginn deaktiviert, sodass bereits nach fünf Minuten keine Aktivität mehr gemessen werden konnte. Bei den Carbonyl-Komplexen **154**, **155** und **156** zeigte sich ein ähnlich geringer Umsatz. Interessanterweise wurde beim Carbonsäure-Komplex **155** die höchste Produktivität gemessen. Bei einer rein elektronischen Betrachtung kann dies damit erklärt werden, dass die Carbonsäure unter den Reaktionsbedingungen (pH-Wert von 7.4) vollständig deprotoniert vorliegt und damit einen elektronischen Schub besitzt,^[135] der mit dem eines Protons vergleichbar ist. Daraus würde resultieren, dass der deprotonierte Carbonsäure-Komplex dem Leitstruktur-Komplex elektronisch ähnlicher ist als die anderen Cp-modifizierten Komplexe. Da nicht davon ausgegangen werden kann, dass nur elektronische Effekte für diese relativ hohe Aktivität verantwortlich sind, sollte im nächsten Abschnitt der strukturelle Einfluss der Carbonsäure untersucht werden.

A (Reaktionsverlauf)



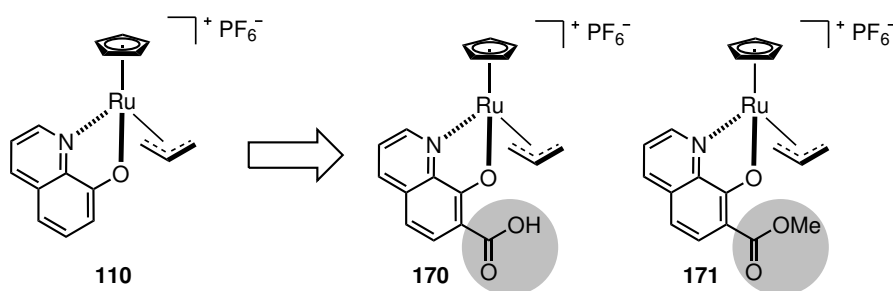
B (Endpunktbestimmung)

Komplex	UV/Vis	anal. HPLC	
	Ausbeute	Ausbeute	Umsatz
110	71%	56%	56%
153	19%	20%	21%
154	31%	35%	37%
155	38%	45%	49%
156	25%	27%	28%

Abbildung 3.17. Aktivierung von Alloc-59 mit dem Pentamethyl-Komplex **153**, dem Methylester-Komplex **154**, dem Carbonsäure-Komplex **155** und dem Methylamid-Komplex **156** im Vergleich zum 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110**. (A) Ausbeute im Reaktionsverlauf über UV/Vis. (B) Ausbeute/Umsatz nach Reaktionsende über UV/Vis bzw. analytische HPLC. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2. Details: Tabelle D.15 und D.38.

3.5.5. Funktionelle Gruppen in Position 7

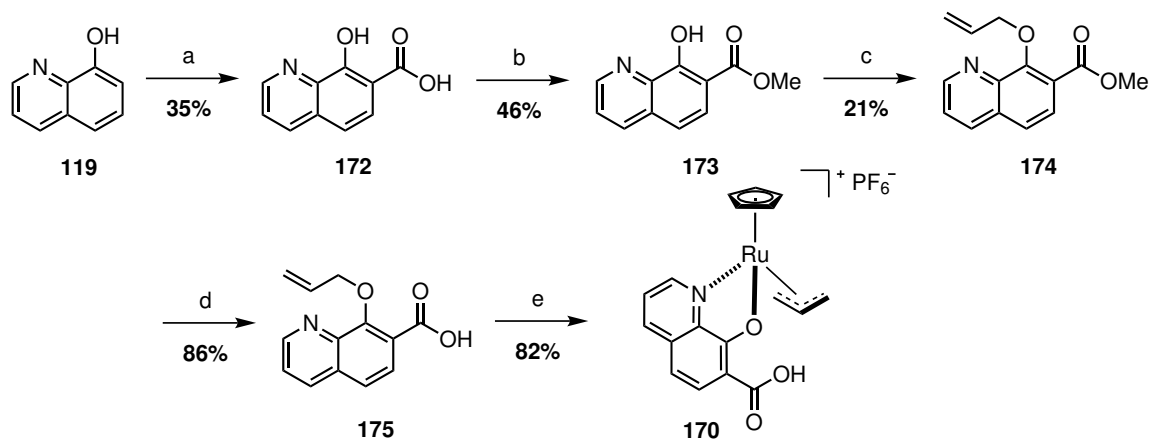
Aus den Ergebnissen für den Carbonsäure-Komplex **155** geht hervor, dass die Säuregruppe einen positiven Einfluss auf die katalytische Produktivität haben könnte. Damit dies untersucht werden kann, sollte der Carbonsäure-modifizierte Komplex **170** dargestellt werden, sowie zum Vergleich der Methylester-modifizierte Komplex **171** (siehe Schema 3.29). Beide funktionellen Gruppen befinden sich in Position 7 des Chinolin-Gerüsts und damit in direkter Nachbarschaft zur freien Koordinationsstelle des Ruthenium-Komplexes. Durch diese Nähe können zum Beispiel Wasserstoffbrückenbindungen zum Substrat oder zum Ligand selbst ausgebildet und damit die katalytische Aktivität beeinflusst werden.



Schema 3.29. Modifikation des Chinolin-Gerüsts mit funktionellen Gruppen an Position 7.

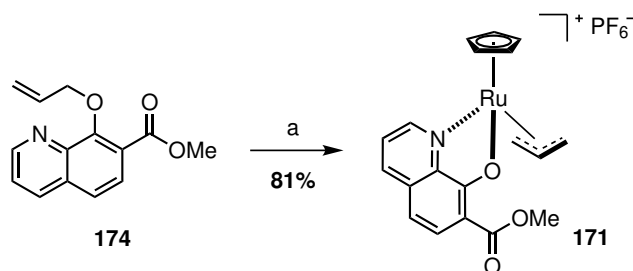
Zur Synthese des 7-Carbonsäure-Komplexes **170** wurde zu Beginn Hydroxychinolin **119** mit Kalium-*tert*-butanolat deprotoniert und anschließend unter Kohlenstoffdioxid-Atmosphäre refluxiert, sodass in einer nukleophilen aromatischen Substitution das 7-Carboxychinolin **172** gebildet wurde (siehe Schema 3.30). Durch einfache Filtration konnte das gewünschte Reinprodukt zu 35% isoliert werden.^[162] Die Carbonsäure wurde anschließend mit Hilfe der Lewis-Säure Bortrifluorid in Methanol verestert.^[163] Der ebenfalls nach Filtration zu 46% isolierte Methylester **173** wurde mit Allylbromid zur Reaktion gebracht

und damit der Allylether **174** dargestellt. Zur basischen Hydrolyse des Methylesters wurde anschließend das Produkt mit Lithiumhydroxid umgesetzt, sodass nach Flüssigextraktion der gewünschte Ligand **175** zu 86% isoliert werden konnte. Der Ligand wurde abschließend unter Standardbedingungen mit dem Triacetonitril-Komplex **62** umgesetzt und das Rohprodukt mit Dichlormethan gewaschen, sodass der entsprechende Komplex mit einer Ausbeute von 82% dargestellt werden konnte.



Schema 3.30. Darstellung des 7-Carbonsäure-Komplexes **170**. Reaktionsbedingungen: **(a)** i) **119** (1.0 eq), Kalium-*tert*-butanolat (1.0 eq) in THF bei 90 °C für 1 h; ii) Kohlenstoffdioxid in DMF bei 115 °C für 24 h; **(b)** **172** (1.0 eq), $\text{BF}_3 \cdot \text{DEE}$ (48%, 1.0 eq) in MeOH bei 80 °C für 20 h; **(c)** **173** (1.0 eq), Allylbromid (4.0 eq), Natriumhydrid (2.0 eq) in DMF bei 40 °C für 72 h; **(d)** **174** (1.0 eq), Lithiumhydroxid (3.0 eq) in DMF bei 23 °C für 4 h; **(e)** **62** (1.0 eq), **175** (1.0 eq) in DCM bei 23 °C für 30 min.

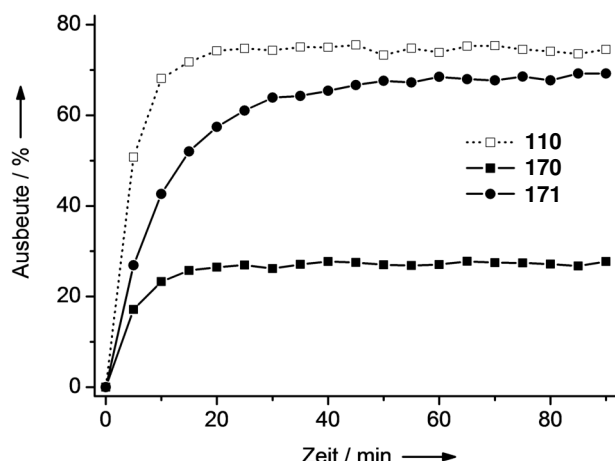
Zur Synthese des 7-Methylester-Komplexes **171** wurde der Methylester **174** unter Standardbedingungen mit dem Triacetonitril-Komplex **62** umgesetzt (siehe Schema 3.31). Das Rohprodukt wurde mit Ethylacetat gewaschen, sodass der gewünschte Komplex mit einer Ausbeute von 81% isoliert werden konnte.



Schema 3.31. Darstellung des 7-Methylester-Komplexes **171**. Reaktionsbedingungen: **(a)** **62** (1.0 eq), **174** (1.0 eq) in DCM bei 23 °C für 30 min.

Abschließend wurden die neuen Komplexe in der Aktivierung von Alloc-**59** untersucht (siehe Abbildung 3.18). Dabei zeigte es sich, dass die Säuregruppe im 7-Carbonsäure-Komplex **170** nicht wie gewünscht einen positiven Effekt auf die katalytische Aktivität besitzt, sondern dass diese im Gegenteil die Aktivität des Komplexes um etwa 50% reduziert. Interessanterweise wurde hingegen beim 7-Methylester-Komplex **171** eine leicht erhöhte Produktivität beobachtet. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass nicht unbedingt Wasserstoffbrückenbindungen in der Nähe der freien Bindungsstelle den Umsatz erhöhen, sondern unter Umständen elektronenziehende Gruppen.

A (Reaktionsverlauf)



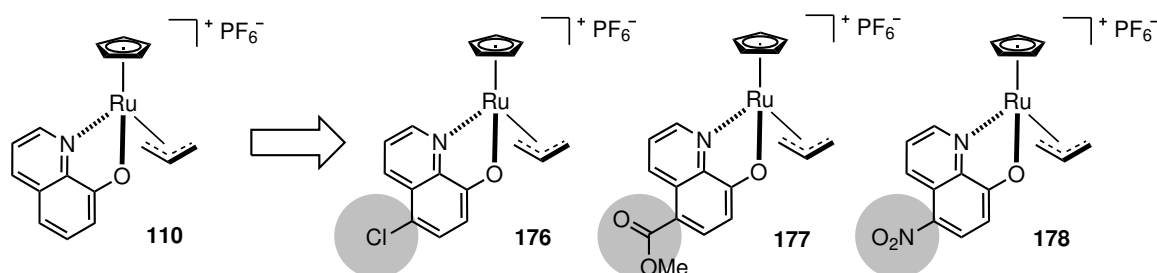
B (Endpunktbestimmung)

Komplex	UV/Vis	anal. HPLC	
	Ausbeute	Ausbeute	Umsatz
110	71%	56%	56%
170	27%	25%	26%
171	69%	69%	72%

Abbildung 3.18. Aktivierung von Alloc-59 mit dem 7-Carbonsäure-Komplex **170** und dem 7-Methylester-Komplex **171** im Vergleich zum 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110**. (A) Ausbeute im Reaktionsverlauf über UV/Vis. (B) Ausbeute/Umsatz nach Reaktionsende über UV/Vis bzw. analytische HPLC. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2. Details: Tabelle D.16 und D.38.

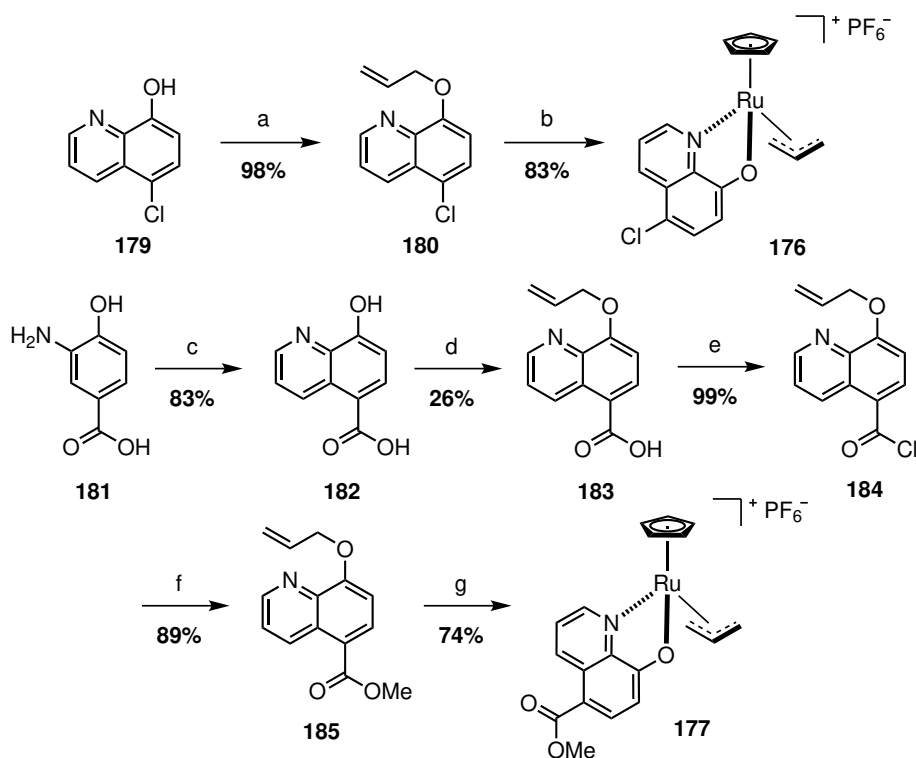
3.5.6. Funktionelle Gruppen in Position 5

Keine der weiter oben vorgestellten Substitutionen am Cp- oder 8-Hydroxychinolinat-Liganden konnten die katalytische Produktivität des Leitstruktur-Komplexes **110** signifikant erhöhen. Lediglich die Einführung der elektronegativen Methylester-Gruppe im Komplex **171** resultierte in einer leichten Verbesserung der katalytischen Aktivität. Bei den 2-Carboxychinolinat-Komplexen aus meiner Masterarbeit war es möglich mit Hilfe von elektropositiven Substituenten am zweizähligen Liganden die Aktivität der Katalysatoren zu erhöhen. Die Ergebnisse für den 7-Methylester-Komplex **171** lassen vermuten, dass eine solche elektronische Feinabstimmung auch für den 8-Hydroxychinolinat-Komplex möglich ist. Im Kontrast zu den 2-Carboxychinolinat-Komplexen wird allerdings erwartet, dass für eine Steigerung der Aktivität elektronenziehende Reste eingeführt werden müssen. Aus diesem Grund sollten die im Schema 3.32 gezeigten Komplexe dargestellt werden.



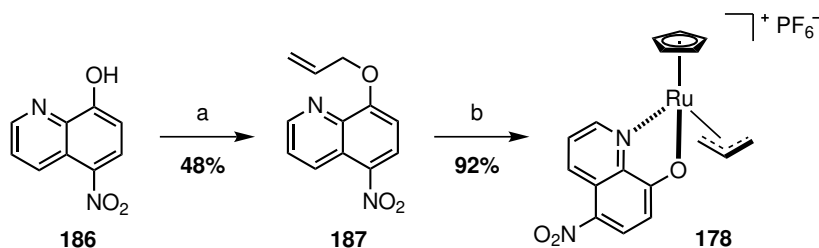
Schema 3.32. Modifikation des Chinolin-Gerüsts mit elektronenziehenden Gruppen an Position 5.

Zur Synthese des 5-Chloro-Komplexes **176** wurde zunächst das 5-Chlor-8-hydroxychinolin (**179**) mit Allylbromid und Natriumhydrid in den Allylether **180** überführt (siehe Schema 3.33). Anschließend wurde der zu 98% isolierte Ether mit dem Triacetonitril-Komplex **62** unter Standardbedingungen umgesetzt. Nach Waschen mit Ethylacetat konnte der gewünschte Komplex mit einer Ausbeute von 83% isoliert werden.



Schema 3.33. Darstellung des 5-Chloro-Komplexes **176** und des 5-Methylester-Komplexes **177**. Reaktionsbedingungen: **(a)** **179** (1.0 eq), Allylbromid (2.0 eq), Natriumhydrid (60%, 2.0 eq) in DMF bei 23 °C für 1.5 h; **(b)** **62** (1.0 eq), **180** (1.0 eq) in DCM bei 23 °C für 30 min; **(c)** **181** (1.0 eq), Acrolein (1.5 eq) in Salzsäure (6 M) bei 110 °C für 2.5 h; **(d)** i) **182** (1.0 eq), Allylbromid (3.0 eq), Natriumhydrid (60%, 3.0 eq) in DMF bei 23 °C für 21 h; ii) Lithiumhydroxid (3.0 eq) in DMF bei 23 °C für 19 h; **(e)** **183** (1.0 eq), Oxalylchlorid (2.5 eq), DMF (0.1 eq) in DCM bei 23 °C für 1 h; **(f)** **184** (1.0 eq) in Methanol bei 23 °C für 1 h; **(g)** **62** (1.0 eq), **185** (1.0 eq) in DCM bei 23 °C für 30 min.

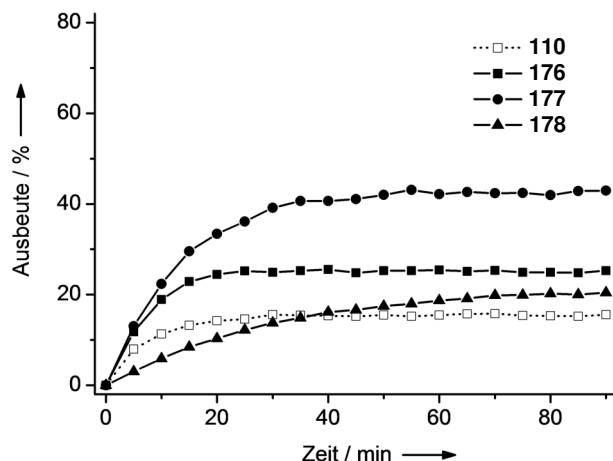
Zur Synthese des 5-Methylester-Komplexes **177** wurde zu Beginn die Verbindung **181** mit Acrolein zu Reaktion gebracht, sodass das 5-Carboxyquinolin **182** gebildet werden konnte (siehe Schema 3.33).^[164] Das Rohprodukt wurde basisch gemacht sowie angesäuert und bei jedem Schritt filtriert. Auf diese Weise konnte das gewünschte Produkt zu 83% isoliert werden. Im nächsten Schritt wurde das Chinolin **182** mit jeweils 3 Äquivalenten Allylbromid und Natriumhydrid zur Reaktion gebracht, sodass neben dem Allylether auch der Allylester gebildet wurde. Eine selektive Etherbildung bei der Anwesenheit der reaktiveren Carbonsäure ist ohne Schutzgruppentechnik nicht möglich. Das gebildete Di-allylprodukt wurde anschließend mit Lithiumhydroxid versetzt, sodass der Ester wieder zur freien Carbonsäure hydrolysierte und damit der gewünschte Allylether **183** nach zwei Reaktionsschritten zu 26% isoliert werden konnte. Der Allylether **183** wurde anschließend mit Oxalylchlorid und katalytischen Mengen DMF zum Säurechlorid **184** umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum getrocknet und wegen der hohen Reaktivität des Säurechlorides nicht weiter aufgereinigt. Das quantitativ isolierte Produkt zeigte im NMR-Spektrum dennoch eine ausgesprochen hohe Reinheit. Im nächsten Schritt wurde das Säurechlorid in Methanol ohne Zusatz einer Base gelöst, sodass der Methylester **185** gebildet werden konnte. Das gewünschte Produkt wurde zu 89% isoliert und abschließend unter Standardbedingungen mit dem Triacetonitril-Komplex **62** zur Reaktion gebracht, sodass der Komplex **177** mit einer Ausbeute von 74% dargestellt werden konnte.



Schema 3.34. Darstellung des 5-Nitro-Komplexes **178**. Reaktionsbedingungen: **(a)** **186** (1.0 eq), Allylbromid (2.0 eq), Natriumhydrid (60%, 2.0 eq) in DMF bei 80 °C für 18 h; **(b)** **187** (1.0 eq), **62** (1.0 eq) in DCM bei 23 °C für 30 min.

Zur Synthese des 5-Nitro-Komplexes **178** wurde 8-Hydroxy-5-nitrochinolin **186** mit Allylbromid und Natriumhydrid zum Allylether umgesetzt (siehe Schema 3.34). Die Temperatur musste dabei von 23 auf 80 °C angehoben werden, damit der relativ unreaktive phenolische Alkohol abreagieren konnte. Der gewünschte Ether **187** wurde zu 48% isoliert und unter Standardbedingungen mit dem Triacetonitril-Komplex **62** zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde mit Ethylacetat gewaschen, sodass der Komplex mit einer Ausbeute von 92% dargestellt werden konnte.

A (Reaktionsverlauf)



B (Endpunktbestimmung)

Komplex	UV/Vis	anal. HPLC	
	Ausbeute	Ausbeute	Umsatz
110	15%	21%	22%
176	25%	34%	36%
177	42%	40%	42%
178	21%	20%	21%

Abbildung 3.19. Aktivierung von Alloc-**59** mit dem 5-Chloro-Komplex **176**, dem 5-Methylester-Komplex **177** und dem 5-Nitro-Komplex **178** im Vergleich zum 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110** mit einer Katalysatorbeladung von 2%. **(A)** Ausbeute im Reaktionsverlauf über UV/Vis. **(B)** Ausbeute/Umsatz nach Reaktionsende über UV/Vis bzw. analytische HPLC. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2. Details: Tabelle D.17 und D.38.

Abschließend wurden die dargestellten Derivate des 8-Hydroxychinolinat-Komplexes in der Aktivierung von Alloc-**59** getestet (siehe Abbildung 3.19). Dabei zeigten alle Komplexe im Vergleich zum Leitstruktur-Komplex **110** eine gesteigerte katalytische Produktivität. Dieses Ergebnis war durch die Experimente mit dem 7-Methylester-Komplex **171** erwartet worden. Dennoch ist dieses Resultat erstaunlich, da bisher jeder Versuch die katalytische Aktivität signifikant zu erhöhen, erfolglos blieb. Um diesen Effekt genauer untersuchen zu können, wurden die katalytischen Messgrößen in Abhängigkeit zur Hammett-Konstante gesetzt (siehe Abbildung 3.20). Dabei wurde beobachtet, dass die katalytische Wechselzahl und die katalytische Produktivität mit steigender Hammett-Konstante zunehmen, ein Maximum beim 5-Methylester-Komplex erreichen und anschließend beim 5-Nitro-Komplex wieder abfallen. Die Komplexstabilität (dargestellt in der Halbwertszeit: die Zeit, bei der

die halbe Anfangsgeschwindigkeit erreicht wird) nimmt dagegen mit steigender Hammett-Konstante exponentiell zu, sodass der 5-Nitro-Komplex **178** mit einer Halbwertszeit von etwa 25 Minuten eine fünffach verbesserte Stabilität aufweist. Die verringerte Reaktionsgeschwindigkeit beim 5-Nitro-Komplex hat allerdings zur Folge, dass trotz der hohen Komplexstabilität die katalytische Produktivität nur geringfügig größer ist als beim Leitstrukturkomplex **110**. Im Vergleich zu den 2-Carboxychinolinat-Komplexen konnte bei den 8-Hydroxychinolinat-Komplexen durch die elektronische Feinabstimmung nicht nur die katalytische Wechselzahl verbessert werden, sondern auch die Komplexstabilität deutlich erhöht werden, sodass der 5-Methylester-Komplex **177** die bisher größte katalytische Produktivität aufweist.

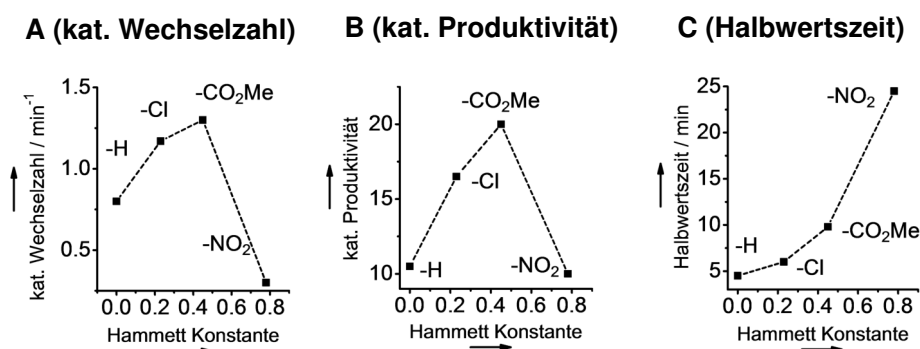
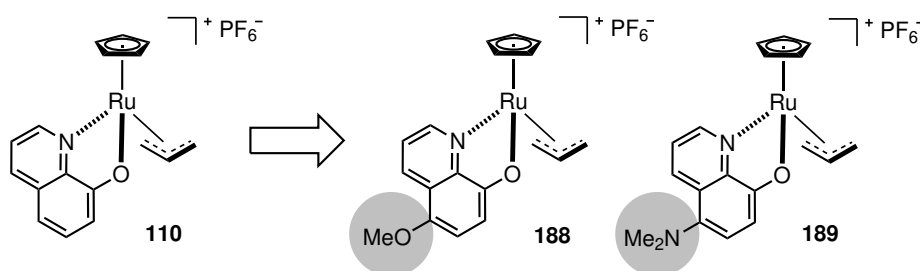


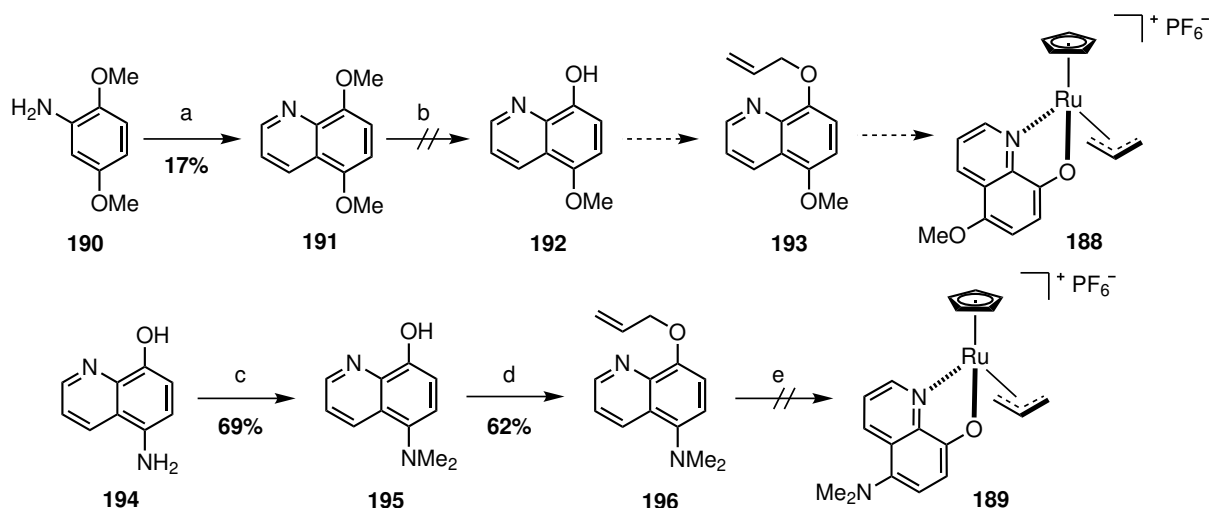
Abbildung 3.20. Aktivierung von Alloc-**59** mit den 8-Hydroxychinolinat-Komplexen **110**, **176**, **177** und **178**. Zusammenhang zwischen der Hammett-Konstante und der katalytischen Wechselzahl (**A**), der katalytischen Produktivität (**B**) und der Halbwertszeit der Reaktionsgeschwindigkeit (**C**); Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2. Details: Tabelle D.18 und D.19 sowie Abbildung D.2

Damit dieses Ergebnis zu den elektronenziehenden Gruppen in Position 5 besser verstanden werden kann, sollten zum Vergleich die in Abbildung 3.35 dargestellten Komplexe mit elektronenschiebenden Gruppen dargestellt werden. Dabei wurde erwartet, dass die katalytische Aktivität im Vergleich zum Leitstruktur-Komplex **110** abnimmt.



Schema 3.35. Modifikation des 8-Hydroxychinolinat-Gerüsts mit elektronenschiebenden Gruppen in Position 5.

Zur Synthese des 5-Methoxy-Komplexes **188** wurde zu Beginn das 2,5-Dimethoxyanilin (**190**) in einer Gold-vermittelten Reaktion mit Propargylbromid umgesetzt und das entsprechende Dimethoxychinolin zu 17% isoliert (siehe Schema 3.36).^[165] Anschließend sollte eine der Methoxyschutzgruppen selektiv mit Bortribromid entfernt werden. Dazu wurden verschiedene Reaktionsbedingungen angewendet (siehe Tabelle 3.1). Im Allgemeinen wurde dabei das Dimethoxychinolin **191** unter Schutzgas in einem Lösungsmittel gelöst und bei 0 °C mit Bortribromid versetzt. Nach zwei Stunden wurde das Gemisch jeweils auf



Schema 3.36. Darstellung des 5-Methoxy-Komplexes **188** und des 5-Dimethylamino-Komplexes **189**. Reaktionsbedingungen: **(a)** **190** (1.0 eq), [NaAuCl₃] (0.07 eq) in Ethanol bei 75 °C für 24 h; **(b)** **191** und Bortribromid unter variierenden Bedingungen; **(c)** **194** (1.0 eq), Formaldehyd (37%, 10.0 eq), Natriumcyanoborhydrid (4.0 eq), Essigsäure (1.0 eq) in Wasser/Acetonitril bei 23 °C für 2.5 h; **(d)** **195** (1.0 eq), Allylbromid (2.0 eq), Natriumhydrid (60%, 2.0 eq) in DMF bei 23 °C für 17 h; **(e)** **62** (1.0 eq), **196** (1.0 eq) in DCM bei 23 °C für 30 min.

Raumtemperatur oder 40 °C erwärmt. Nach 22 Stunden bei erhöhter Temperatur wurde das Gemisch mit Methanol und Natriumcarbonat-Lösung verdünnt sowie mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde anschließend mit Dünnschichtchromatographie und NMR-Spektroskopie untersucht. Dabei konnte in keinem der durchgeführten Reaktionen eine einfache oder doppelte Entschützung nachgewiesen werden. In den Spektren zeigte sich lediglich das Edukt und eine Reihe von Zersetzungsprodukten. Es wurde angenommen, dass die Derivate des 1,4-Dihydroxychinolins zu instabil sind, um isoliert zu werden. Dem entsprechend wurde die Syntheseroute zur Darstellung des 5-Methoxy-Komplexes **188** verworfen.

Tabelle 3.1. Verschiedene Reaktionsansätze zur Darstellung der Verbindung **192**

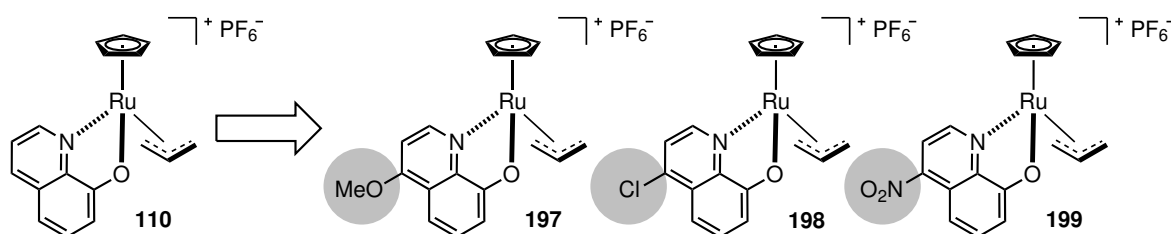
Ansatz	Lösungsmittel	Äquiv. BBr ₃	Temperatur
1	Ethylacetat	1.0	23°C
2	Ethylacetat	2.0	23°C
3	Dichlormethan	1.0	23°C
4	Dichlormethan	2.0	23°C
5	Dichlormethan	2.0	40°C
6	Chloroform	2.0	40°C

Zur Synthese des 5-Dimethylamino-Komplexes **189** wurde zu Beginn das Dihydrochloridsalz des 5-Amino-8-hydroxychinolins (**194**) mit Formalin und Natriumcyanoborhydrid in einer reduktiven Methylierung umgesetzt (siehe Schema 3.36). Das Rohprodukt konnte trotz des freien Alkohols über Kieselgel eluiert und so die gewünschte Verbindung **195** zu 69% isoliert werden. Durch die Reaktion mit Natriumhydrid und Allylbromid wurde der Allylether **196** zu 62% erhalten, sodass dieser anschließend unter Standardbedingungen mit dem Triacetonitril-Komplex **62** umgesetzt werden konnte. Das Reaktionsgemisch

wurde eingengt und der Rückstand mit Hilfe von NMR-Spektroskopie sowie Massenspektrometrie analysiert, allerdings konnte der gewünschte Komplex nicht nachgewiesen werden. Es wurde angenommen, dass die Elektronendichte am Ruthenium durch die elektropositive Dimethylamino-Gruppe zu groß ist und damit der Komplex destabilisiert wird. Aufgrund der synthetischen Schwierigkeiten und der zu erwartenden geringen Komplexstabilität beziehungsweise der zu erwartenden reduzierten katalytischen Aktivität wurden keine weiteren Versuche unternommen elektronenschiebende Reste an Position 5 des Chinolin-Liganden einzuführen.

3.5.7. Funktionelle Gruppen in Position 4

Die deutliche Verbesserung der katalytischen Aktivität und Stabilität der 8-Hydroxychinolinat-Komplexe sollte genauer untersucht werden, sodass die 8-Hydroxychinolinat-Komplexe mit einem Substituenten in Position 4 angestrebt wurden (siehe Schema 3.37).

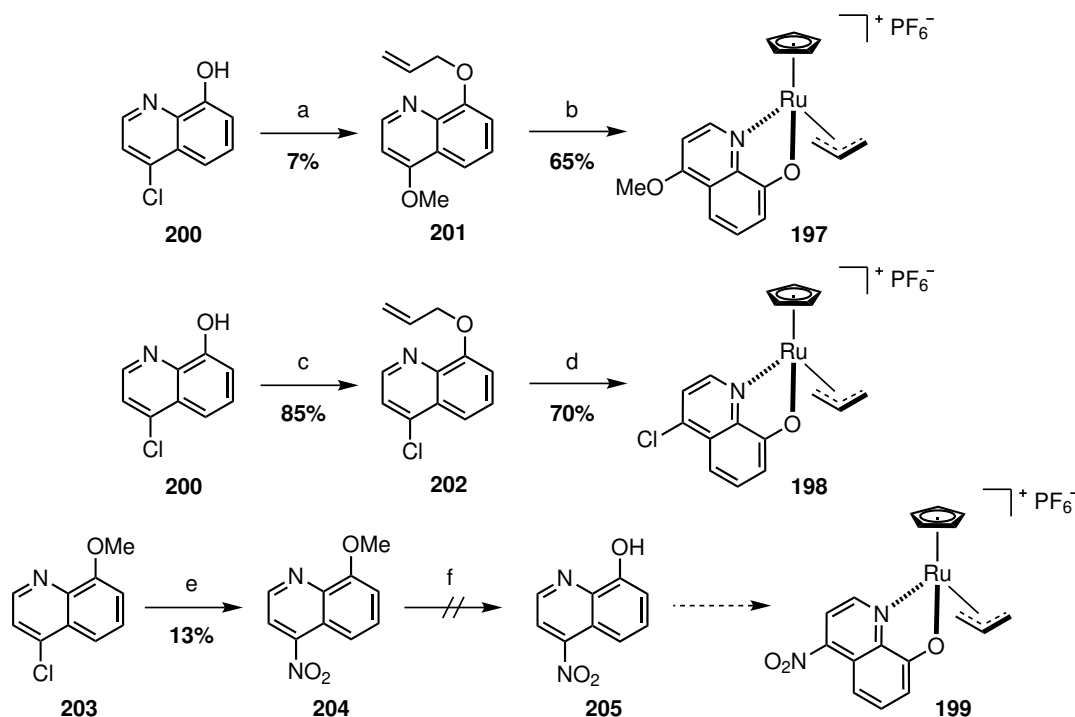


Schema 3.37. Modifikation des 8-Hydroxychinolinat-Gerüsts mit elektronenschiebenden und elektronenziehenden Gruppen in Position 4.

Zur Synthese des 4-Methoxy-Komplexes **197** wurde 4-Chlor-8-hydroxychinolin (**200**)^[166] in methanolischer Salzsäure umgesetzt, sodass eine elektrophile aromatische Substitution beobachtet und das 8-Hydroxy-4-methoxychinolin dargestellt werden konnte (siehe Schema 3.38). Das Reaktionsgemisch wurde eingengt und ohne weitere Aufreinigung direkt mit Allylbromid und Natriumhydrid zum Allylether **201** umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Kieselgel aufgereinigt, sodass der gewünschte Ligand zu 7% isoliert werden konnte. Der große Ausbeutenverlust ist unter anderem dadurch zu erklären, dass das Produkt auf Kieselgel adsorbiert wird und nicht mehr eluiert werden kann. Der Ligand wurde anschließend mit dem Triacetonitril-Komplex **62** unter Standardbedingungen umgesetzt, sodass nach Waschen mit Dichlormethan der gewünschte Komplex zu 65% isoliert werden konnte.

Zur Synthese des 4-Chloro-Komplexes **198** wurde zu Beginn das 4-Chlorchinolin **200** mit Allylbromid und Kaliumcarbonat in den Allylether **202** überführt (85%). Der 4-Chloro-Ligand wurde anschließend unter Standardbedingungen mit dem Triacetonitril-Komplex **62** umgesetzt, sodass nach Waschen mit Dichlormethan der gewünschte Komplex in einer Ausbeute von 70% isoliert werden konnte (siehe Schema 3.38).

Zur Synthese des 4-Nitro-Komplexes **199** wurde zu Beginn das 4-Chlorchinolin **203** mit einem Äquivalent Natriumnitrit in Dimethylformamid zur Reaktion gebracht und der Fortschritt mit Dünnschichtchromatographie verfolgt (siehe Schema 3.38). Dabei wurde bei Raumtemperatur kein Umsatz beobachtet und bei 60 °C die Zersetzung des Produktes, sodass 50 °C als optimale Reaktionstemperatur gewählt wurde. Nach drei Tagen bei



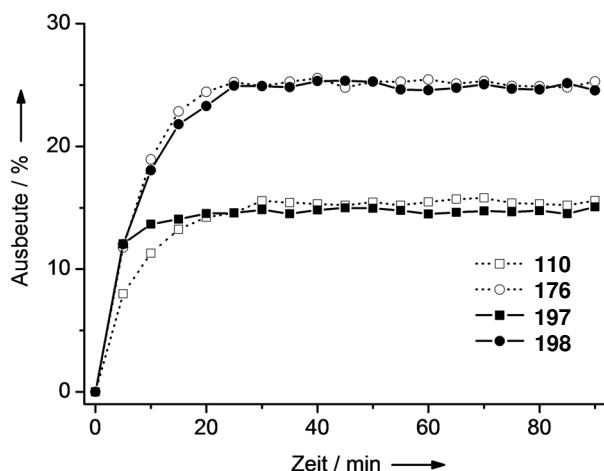
Schema 3.38. Darstellung des 4-Methoxy-Komplexes **197**, des 4-Chloro-Komplexes **198** und des 4-Nitro-Komplexes **199**. Reaktionsbedingungen: **(a)** i) **200** (1.0 eq), Acetylchlorid (20.0 eq) in Methanol bei 80 °C für 2 Tage; ii) Allylbromid (2.0 eq), Natriumhydrid (2.0 eq) in DMF bei 80 °C für 3 Tage; **(b)** **62** (1.0 eq), **201** (1.0 eq) in DCM bei 23 °C für 30 min; **(c)** **200** (1.0 eq), Allylbromid (2.0 eq), Kaliumcarbonat (2.0 eq) in Aceton bei 80 °C für 4 h; **(d)** **62** (1.0 eq), **202** (1.0 eq) in DCM bei 23 °C für 30 min; **(e)** **203** (1.0 eq), Natriumnitrit (1.0 eq) in DMF bei 50 °C für 3 Tage; **(f)** **204** (1.0 eq) in Schwefelsäure bei 23 °C für 2 Tage.

50 °C zeigte sich der vollständige Umsatz des Eduktes. Trotz der optimierten Reaktionsbedingungen konnte das Nitro-Produkt **204** nur mit einer Ausbeute von 13% isoliert werden. Es wird vermutet, dass Natriumnitrit während der Reaktion disproportioniert und die dabei gebildeten Stickoxide das Chinolin oxidieren. Dies wird dadurch bestätigt, dass zwei Äquivalente Natriumnitrit unter den gleichen Reaktionsbedingungen bei vollständigem Umsatz nicht zum gewünschten Produkt führen. Als anschließend versucht wurde die Methoxyschutzgruppe mit Hilfe von Bromwasserstoffsäure oder Schwefelsäure zu entfernen, konnte allerdings nur die Substitution der Nitrogruppe beobachtet werden. Aufgrund dieser hohen Reaktivität des 4-Nitrochinolins wurde die Syntheseroute zum 4-Nitro-Komplexes **199** nicht weiter verfolgt.

Abschließend wurde der 4-Methoxy-Komplex **197** und der 4-Chloro-Komplex **198** in der Aktivierung von Alloc-**59** untersucht (siehe Abbildung 3.21A–B) und die katalytischen Messgrößen in Abhängigkeit zu den Hammett-Konstanten der Substituenten gesetzt (siehe Abbildung 3.21C–E). Dabei zeigte sich kein Unterschied zwischen dem 4-Chloro und dem bereits vorgestellten 5-Chloro-Komplex **176**. Es wurde sowohl die gleiche katalytische Wechselzahl als auch die gleiche Deaktivierungsrate gefunden, sodass eine vergleichbare Produktivität resultierte. Dieses Ergebniss lässt vermuten, dass die Substitutionspositionen 4/5 keinen signifikanten Einfluss auf die resultierende katalytische Aktivität haben. Des Weiteren wurde wie erwartet für den 4-Methoxy-Komplex eine geringere Produktivität beobachtet. Dabei folgt der Komplex dem Deaktivierungstrend der anderen 8-Hydroxychinolinat-Komplexe, sodass bereits nach 90 Sekunden nur noch die Hälfte

der Anfangsgeschwindigkeit erreicht wird. Interessanterweise wird für den 4-Methoxy-Komplex allerdings eine erhöhte Anfangsgeschwindigkeit gemessen, sodass insgesamt nur ein leicht reduzierter Umsatz gegenüber dem Leitstruktur-Komplex **110** resultierte.

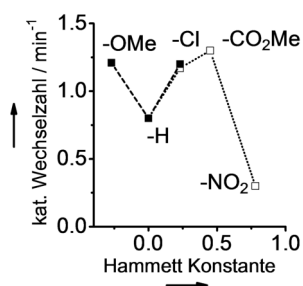
A (Reaktionsverlauf)



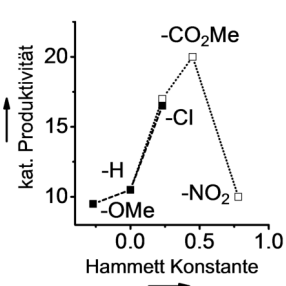
B (Endpunktbestimmung)

Komplex	UV/Vis	anal. HPLC	
	Ausbeute	Ausbeute	Umsatz
110	15%	21%	22%
176	25%	34%	36%
197	15%	19%	22%
198	25%	33%	34%

C (kat. Wechselzahl)



D (kat. Produktivität)



E (Halbwertszeit)

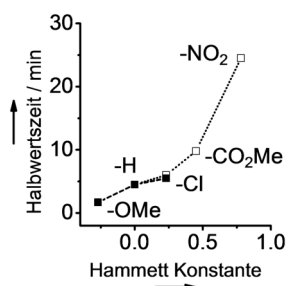
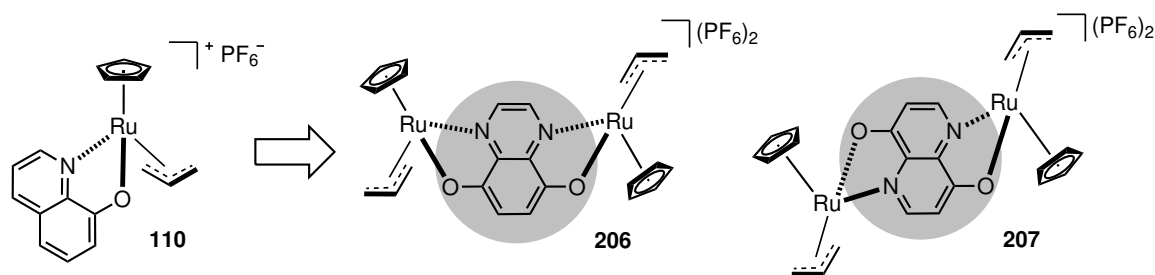


Abbildung 3.21. Aktivierung von Alloc-59 mit dem 4-Methoxy-Komplex **197** und dem 4-Chloro-Komplex **198** im Vergleich zum 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110** und 5-Chloro-Komplex **176** mit einer Katalysatorbeladung von 2%. **(A)** Ausbeute im Reaktionsverlauf über UV/Vis. **(B)** Ausbeute/Umsatz nach Reaktionsende über UV/Vis bzw. analytische HPLC. Zusammenhang zwischen der Hammett-Konstante und der katalytischen Wechselzahl **(C)**, der katalytischen Produktivität **(D)** und der Halbwertszeit der Reaktionsgeschwindigkeit **(E)**. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2. Details: Tabelle D.20, D.21, D.22 und D.38 sowie Abbildung D.3

3.5.8. Dinukleare Komplexe

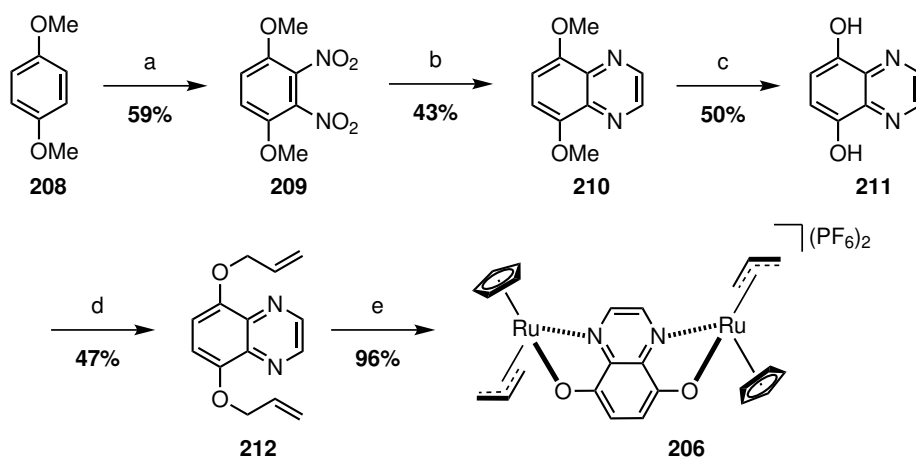
Die Deaktivierung der vorgestellten Ruthenium-Komplexe verläuft über die Oxidation der Ruthenium(II)-Intermediate hin zu Ruthenium(III) oder Ruthenium(IV). Es sollte untersucht werden, welchen Einfluss dinukleare Ruthenium-Komplexe auf die Oxidationsrate besitzen. Ein möglicher innersphärischer Elektronentransfer nach dem Creutz-Taube-Modell könnte die Oxidation verlangsamen sowie eine Regenerierung durch Reduktion im Zytoplasma ermöglichen.^[167] In Übereinstimmung dazu werden für die dinuklearen Ruthenium-Komplexe (mit einer Metall-Metall-Bindung) des Typs $[\text{Cp}^*\text{RuCl}(\mu_2\text{-SR})]_2$ hohe Ausbeuten in der Allylierung von verschiedenen Aromaten und Alkoholen beobachtet.^[168] Da selbst bei den Alkohol-Nukleophilen eine deutlich erhöhte Temperatur von 80 °C verwendet wurde, ist davon auszugehen, dass der beschriebene Ruthenium-Komplex



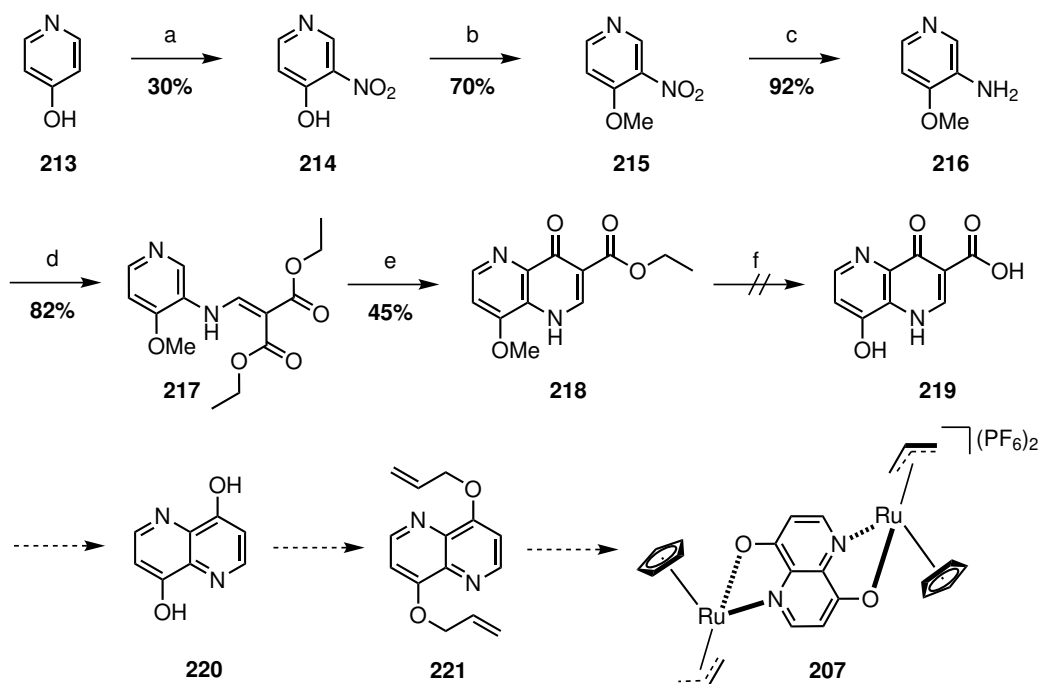
Schema 3.39. Modifikation des Chinolin-Gerüsts hin zu dinuklearen Ruthenium-Komplexen.

unter biologisch relevanten Bedingungen inaktiv ist. Aus diesem Grund sollten dinuklearen Ruthenium-Komplexe synthetisiert werden, die ein zum Leitstruktur-Komplex **110** ähnliches Ligandengerüst tragen (siehe Schema 3.39). Sowohl der Komplex **206** als auch der Komplex **207** sind symmetrische Varianten des 8-Hydroxychinolinat-Komplexes und könnten dem entsprechend ähnliche Reaktivitäten besitzen.

Zur Synthese des dinuklearen Komplexes **206** wurde zu Beginn 1,4-Dimethoxybenzol (**208**) in konzentrierter Salpetersäure nitriert (siehe Schema 3.40).^[169] Das Rohprodukt wurde dabei zweimal aus Essigsäure umkristallisiert. Das gewünschte 2,3-Dinitro-Produkt **209** konnte allerdings, anders als beschrieben, nur im Gemisch (3:1) mit dem 2,5-Dinitro-Produkt zu etwa 45% isoliert werden. Das Gemisch wurde anschließend mit Hilfe von Palladium und Wasserstoff reduziert und das so entstandene freie Amin nach Filtration ohne weitere Aufreinigung mit Glyoxal umgesetzt. Lediglich das 2,3-Amino-Produkt reagierte zum Chinoxalin ab, sodass das gewünschte Produkt **210** zu 43% isoliert werden konnte.^[170] Die Methylschutzgruppe wurde mit Hilfe von Aluminiumchlorid entfernt^[171] und das zu 50% erhaltene Diol **211** mit Allylbromid und Natriumhydrid zum entsprechenden Diallylether **212** mit einer Ausbeute von 47% umgesetzt. Der Versuch Kaliumcarbonat als Base zu verwenden resultierte in keinem Umsatz. Zum Schluss wurde der Diallylether unter Standardbedingungen mit zwei Äquivalenten des Triacetonitril-Komplexes **62** zur Reaktion gebracht, sodass der gewünschte Komplex zu 96% isoliert werden konnte.



Schema 3.40. Darstellung des Komplexes **206**. Reaktionsbedingungen: **(a)** **208** (1.0 eq) in Salpetersäure (62%) bei 100 °C für 1 h; **(b)** i) **209** (1.0 eq), Palladium auf Kohle (5%, 0.05 eq) in Methanol bei 23 °C für 24 h; ii) Glyoxal (40%, 1.1 eq), Natriumdisulfit (3.0 eq) in Wasser bei 75 °C für 3 h; **(c)** **210** (1.0 eq), Aluminiumchlorid (13.0 eq) in Toluol bei 80 °C für 4 h; **(d)** **211** (1.0 eq), Natriumhydrid (3.0 eq), Allylbromid (3.0 eq) in DMF bei 23 °C für 2 h; **(e)** **62** (2.0 eq), **212** (1.0 eq) in DCM bei 23 °C für 30 min.

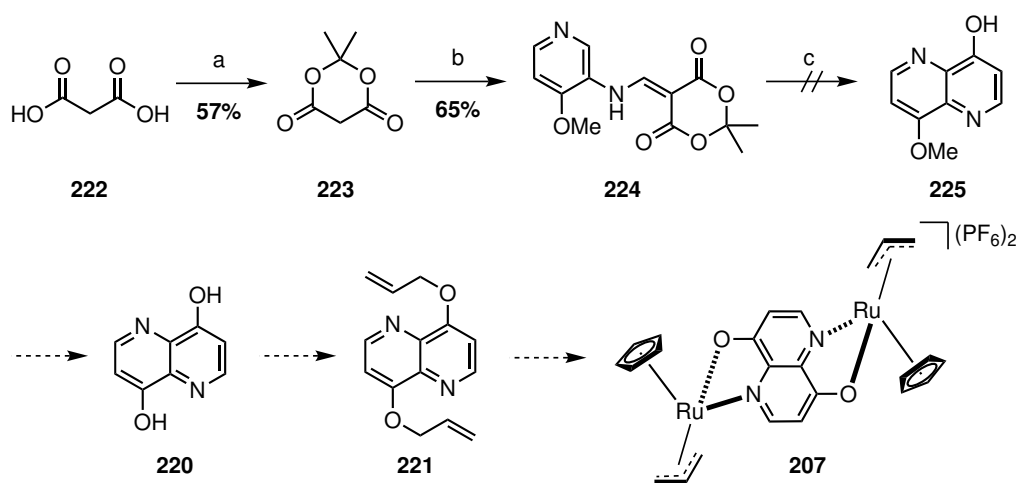


Schema 3.41. Darstellung des Komplexes **207**. Reaktionsbedingungen: **(a)** **213** (1.0 eq) in Salpetersäure (100%) und Schwefelsäure bei 80 °C für 2 Tage; **(b)** **214** (1.0 eq), Kaliumcarbonat (1.5 eq), Methyljodid (1.1 eq) in DMF bei 70 °C für 17 h; **(c)** **215** (1.0 eq), Wasserstoff, Pd/C (5%, 0.02 eq) in Methanol bei 23 °C für 23 h; **(d)** **216** (1.0 eq), Diethylethoxymethylenmalonat (1.0 eq) in Toluol bei 110 °C für 24 h; **(e)** **217** (1.0 eq) in Diphenylether bei 260 °C für 30 min; **(f)** **218** (1.0 eq) in HBr (48%) bei 140 °C für 24 h.

Zur Synthese des dinuklearen Komplexes **207** wurde zu Beginn 4-Hydroxypyridin (**213**) mit rauchender Salpetersäure und Schwefelsäure umgesetzt.^[172] Die starke Reaktionswärme führte ohne externe Kühlung zu einem explosionsartigem Umsatz, sodass das Pyridin nur in kleinsten Portionen zur Nitriersäure gegeben wurde. Die gewünschte Nitroverbindung **214** konnte nach Neutralisation und Umkristallisation aus Wasser mit einer Ausbeute von 30% isoliert werden. Eine weniger exotherme und damit sicherere Nitrierung mit Kaliumnitrat und Schwefelsäure führte lediglich zu einer Ausbeute von 12%.^[173] Das Nitroprodukt wurde anschließend mit Methyljodid zu 70% methyliert und dann mit Hilfe von Wasserstoff und Palladium auf Kohle zum Amin **216** reduziert (92%).^[174] Das Amin wurde mit Diethylethoxymethylenmalonat umgesetzt, sodass das Substitutionsprodukt **217** dargestellt werden konnte.^[175] Das Rohprodukt wurde dabei nicht wie beschrieben aus Skelly B umkristallisiert, sondern in heißem Hexan gelöst, filtriert und das Filtrat eingengt. Nachdem das Filtrat getrocknet wurde, konnte das gewünschte Reinprodukt mit einer Ausbeute von 82% isoliert werden. Zur Zyklisierung wurde unter Stickstoff Diphenylether in einem Kolben vorgelegt, entgast und in einem Salzbad (Natriumnitrat/Natriumnitrit 60:40) auf 260 °C erwärmt.^[175] Die Verbindung **217** wurde hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde mit Eis abgekühlt und die Aufreinigung wie beschrieben durchgeführt, wobei Skelly B durch Hexan ersetzt wurde. Auf diese Weise konnte das zyklisierte Produkt **218** zu 45% dargestellt werden. Die abschließende Aromatisierung zum Dipyrone **220** sollte in zwei Stufen erfolgen. In der ersten Stufe sollte die Methoxyschutzgruppe und die Ethylesterschutzgruppe mit Hilfe von Bromwasserstoffsäure entfernt werden, sodass dann in einem zweiten Schritt durch die Base Chinolin eine Decarboxylierung eingeleitet wird und schließlich das Dipyrone re-

sulziert.^[175] Allerdings zeigte sich bereits während der Entschützung ein Produktgemisch, welches nicht aufgereinigt werden konnte. Als im nächsten Schritt das Produktgemisch mit Chinolin refluxiert wurde, konnte kein Dipyridon **220** nachgewiesen werden, sodass die gewählte Syntheseroute verworfen wurde.

Die Aromatisierung hin zum Dipyridon kann anders als beschrieben nicht nur zweistufig,^[175] sondern vermutlich auch einstufig ablaufen.^[176] Dazu wird die Malonsäure nicht als offenkettiger Diethylester geschützt, sondern als ringförmiges Laktone. Der Vorteil des Laktone liegt darin, dass nach der elektrophilen aromatischen Substitution (Ringbildung) Aceton eliminiert werden kann und damit die freie Carbonsäure resultiert, die unmittelbar in einer Decarboxylierung abreagiert.



Schema 3.42. Darstellung des Komplexes **207**. Reaktionsbedingungen: **(a)** **222** (1.0 eq), Essigsäureanhydrid (1.25 eq) in Aceton und Schwefelsäure bei 0 °C für 3 h; **(b)** i) **223** (1.0 eq) in Trimethylorthoformiat bei 110 °C für 1 h; ii) **216** (1.0 eq) in DMF bei 110 °C für 2 h; **(c)** **224** (1.0 eq) in Diphenylether bei 280 °C für 30 min.

Zur Synthese wurde dazu die Meldrumssäure **223** aus Malonsäure dargestellt (siehe Schema 3.42).^[177] Das Produkt kristallisierte aus dem Reaktionsgemisch nach Wasserzugabe aus, sodass nach Waschen mit Wasser das Laktone mit einer Ausbeute von 57% isoliert werden konnte. Das Produkt erwies sich als relativ instabil - vor allem bei der Anwesenheit von Säure, Wasser, Hitze oder Vakuum. Aus diesem Grund wurde das Rohprodukt gründlich mit Wasser gewaschen, nur kurz im Vakuum getrocknet und direkt weiter umgesetzt. Dazu wurde die Meldrumssäure **223** mit Orthoformiat zum Methoxymethylen umgesetzt und ohne Aufarbeitung mit dem Amin **216** zur Reaktion gebracht.^[176] Das so zu 65% isolierte Produkt **224** sollte anschließend in Diphenylether unter Stickstoff bei 260 °C zyklisiert werden. Nach 30 Minuten Reaktionszeit wurde allerdings lediglich die Zersetzung des Eduktes beobachtet und im Produktgemisch kein Hinweis auf das gewünschte Dipyridon **225** gefunden. Aufgrund der beschriebenen Syntheseprobleme und der schwierigen Reaktionsführung wurden keine weiteren Versuche unternommen den Komplex **207** darzustellen.

Abschließend wurde der Dipyridon-Komplex **206** in der Aktivierung von Alloc-**59** untersucht. Dabei zeigte sich im Vergleich zum 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110** eine vierfach reduzierte katalytische Produktivität. Aus diesem Grund wurde der zweikernige Ruthenium-Komplex für eine neue Leitstruktur nicht weiter in Betracht gezogen.

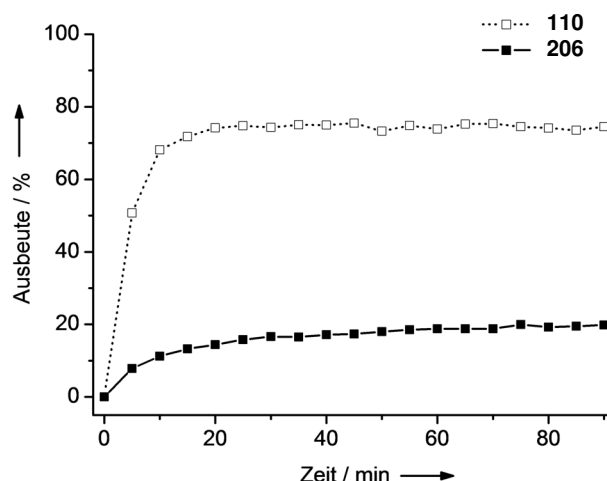


Abbildung 3.22. Aktivierung von Alloc-59 mit dem Dipyridon-Komplex **206** im Vergleich zum 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110**. Die Ausbeute wurde mit Hilfe der Fluoreszenzintensität bestimmt. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2. Details: Tabelle D.23.

3.6. Ergebnisse zu den 8-Hydroxychinolinat-Komplexen

Der 5-Methylester-Komplex **177** zeigte im Vergleich zu allen anderen beschriebenen Ruthenium-Komplexen die größte katalytische Produktivität, sodass weitere Anwendungen unter biologisch relevanteren Bedingungen wie Blutserum oder Zellkulturen angestrebt wurden. Wie in Kapitel 2 gezeigt werden konnte, ist dafür die Anzahl der Katalysezyklen sowie die Reaktionsgeschwindigkeit von entscheidender Bedeutung. Aus diesem Grund sollte zunächst untersucht werden, wie sich die Zahl der Katalysezyklen in Abhängigkeit zur Substratkonzentration verhält (siehe Abbildung 3.23). Dazu wurden verschiedene Reaktionslösungen mit Alloc-59 im Konzentrationsbereich von 5–1000 μM verwendet. Diese wurden mit dem 5-Methylester-Komplex versetzt und die Ausbeute nach zwei Stunden mit Hilfe der analytischen HPLC bestimmt. Dabei wurde wie zu erwarten ein lineares Verhalten bezüglich der Substrat-Konzentration gefunden. Bei sehr niedrigen Konzentrationen von 5 μM konnten nur zwei Katalysezyklen gemessen werden. Als allerdings die Konzentration von Alloc-59 auf 1000 μM anstieg, wurde eine katalytische Produktivität mit einem Wert von über 300 beobachtet. Werden diese Ergebnisse mit den Messungen für die 2-Carboxychinolinat-Komplexe aus meiner Masterarbeit verglichen, so fällt die reduzierte Zahl an Katalysezyklen auf. In meiner Masterarbeit konnte für den Dimethylamino-Komplex **68** bei einer Substrat-Konzentration von 500 μM bereits 270 Katalysezyklen gemessen werden. In der vorliegenden Dissertation werden für den 5-Methylester-Komplex **177** nur 164 Katalysezyklen unter den veränderten biologisch relevanten Reaktionsbedingungen gemessen. Dies war nicht zu erwarten, da die katalytische Produktivität für den 5-Methylester Komplex gegenüber dem Dimethylamino-Komplex um den Faktor sieben verbessert wurde und damit eigentlich ein Wert von fast 2000 Zyklen resultieren sollte. Es wird vermutet, dass die anorganische Salzlast der neuen biologisch relevanteren Bedingungen die Zahl der Katalysezyklen reduziert und damit die Messwerte aus meiner Masterarbeit mit der vorliegenden Dissertation nicht direkt miteinander verglichen werden können.

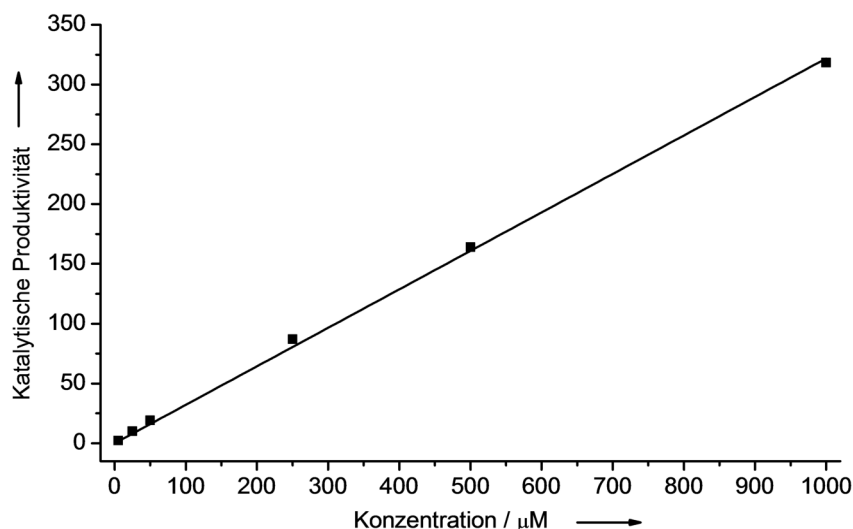


Abbildung 3.23. Katalytische Produktivität für den Komplex **177** bei verschiedenen Alloc-**59**-Konzentrationen unter biologisch relevanten Bedingungen. Reaktionsbedingungen und Details: Tabelle D.24.

Anschließend wurde unter biologisch relevanten Bedingungen die Geschwindigkeitskonstante k_2 für die Aktivierung von Alloc-**59** bestimmt (siehe Abbildung 3.24). Dazu wurde unter den Standardbedingungen die Katalysatorkonzentration variiert und die Anfangsgeschwindigkeit mit Hilfe der Fluoreszenzintensität des entschützten Aminocoumarins **59** bestimmt. Da die Konzentration des Alloc-Substrates aufgrund des Überschusses zu Reaktionsbeginn praktisch konstant ist, kann von einer Reaktion pseudo erster Ordnung ausgegangen werden. Mit Hilfe des Zusammenhangs aus Gleichung 3.1 kann damit k_{obs} bestimmt werden. Wird anschließend k_{obs} gegen die Katalysatorkonzentration aufgetragen (Gleichung 3.2), resultiert die Geschwindigkeitskonstante k_2 mit $578 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. Damit ist der 5-Methylester-Komplex **177** nicht nur der produktivste sondern auch der schnellste bekannte chemische Aktivator unter biologischen Bedingungen.

$$\ln \left(\frac{c_{\text{Alloc}}(t=0)}{c_{\text{Alloc}}(t)} \right) = k_{\text{obs}} \times t \quad (3.1)$$

$$k_{\text{obs}} = k_2 \times c_{\text{Kat}} \quad (3.2)$$

c_{Alloc} : Konzentration von Alloc-**59**;

c_{Kat} : Konzentration des Katalysators;

t : Reaktionszeit;

k_{obs} : Geschwindigkeitskonstante pseudo erster Ordnung;

k_2 : Geschwindigkeitskonstante zweiter Ordnung.

Motiviert durch diese guten katalytischen Kennzahlen wurde der 5-Methylester-Komplex **177** anschließend in unverdünntem Kälberblutserum in der Aktivierung von Alloc-**59** eingesetzt und der Reaktionsfortschritt mit Hilfe der Fluoreszenzintensität aufgezeichnet. Während des Reaktionsverlaufs zeigte sich eine deutlich reduzierte Reaktionsgeschwindigkeit, sodass für den Methylester-Komplex nur noch eine Geschwindigkeitskonstante k_2 von $30 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ gemessen werden konnte. Mit einer Katalysatorbeladung von 10% und

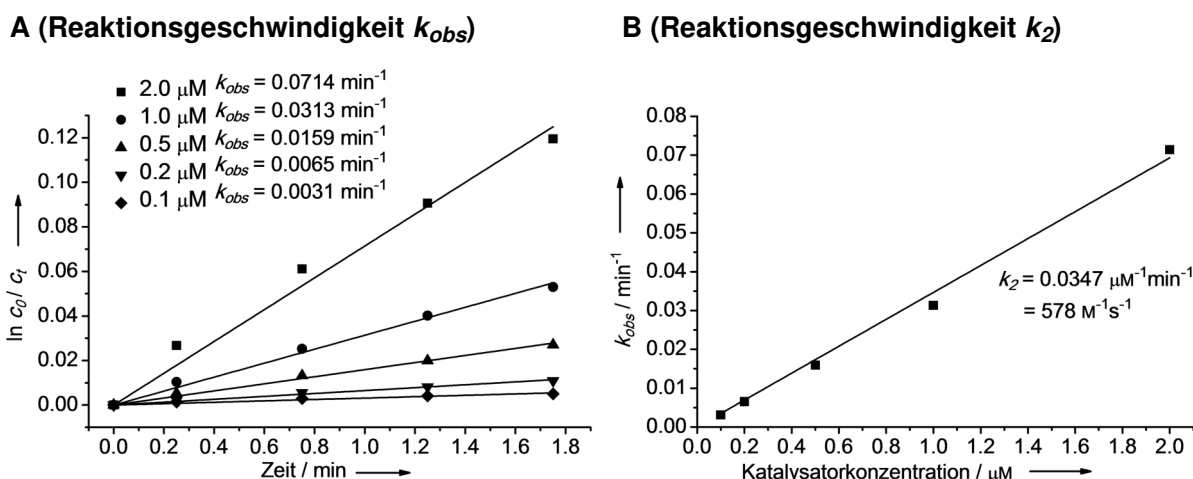


Abbildung 3.24. Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten k_2 für die chemische Aktivierung von Alloc-**59** mit dem Komplex **177** unter biologisch relevanten Bedingungen. Reaktionsbedingungen und Details: Tabelle D.25 und D.26.

einer Substratkonzentration von 50 μM wird zudem eine Ausbeute von 30% gemessen. Dies ist eine Reduzierung um den Faktor sechs im Vergleich zu den phosphatpufferten Reaktionsbedingungen. Trotz dieses geringeren Umsatzes sind die erreichten drei Katalyzyklen allerdings immer noch eine deutliche Verbesserung gegenüber allen anderen in der Literatur bekannten Katalysator-Substrat-Paaren (siehe Kapitel 2.3).

Anschließend wurde die Zytotoxizität der neuen Komplexe untersucht und überraschenderweise eine deutliche Reduzierung des IC_{50} -Wertes gemessen. Nach einer Inkubationszeit von 24 Stunden in HeLa-Zellen wurde für den Dimethylamino-Komplex **68** ein Wert von 100 μM beobachtet. Dieser Wert ist vergleichbar mit der niedrigen Toxizität des bereits beschriebenen 2-Carboxychinolinat-Komplex **60** (siehe Kapitel 2.3.7). Als allerdings die Überlebensrate für den 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110** und den 5-Methylester-Komplex **177** bestimmt wurde, konnte lediglich ein IC_{50} -Wert von 7 μM beziehungsweise 3 μM gemessen werden. Damit ist der 5-Methylester-Komplex um den Faktor 30 zytotoxischer als die 2-Carboxychinolinat-Komplexe. Dies war nicht zu erwarten, da angenommen wurde, dass die Zytotoxizität mit der Komplexstabilität korreliert und damit ein entgegengesetzter Trend folgen müsste. Die hohe Toxizität der 8-Hydroxychinolinat-Komplexe wurde nicht weiter untersucht, sodass der Mechanismus für das Zellsterben noch nicht geklärt ist. Die maximale Dosis, bei der keine Reduzierung in der Zellüberlebensrate beobachtet wurde, liegt hier für alle getesteten Komplexe bei 1.0 μM , sodass diese maximal tolerierbare Konzentration in den nachfolgenden zellulären Untersuchungen zur chemische Aktivierung in lebenden Systemen verwendet wurde.

Abschließend wurde der 5-Methylester-Komplex in der Aktivierung des geschützten Krebsmedikaments Alloc-Doxorubicin (Alloc-**226**) eingesetzt (siehe Abbildung 3.25). Dazu wurden HeLa-Zellen kultiviert und nach 24 Stunden mit dem Substrat sowie dem Katalysator (1.0 μM) inkubiert. Nach weiteren 24 Stunden wurden die Zellkulturen mit PBS-Puffer gewaschen und die Überlebensrate mit Hilfe der MTT-Methode bestimmt. Die Konzentration des Alloc-Doxorubicins wurde zwischen 0.2 und 40 μM variiert, sodass für die Aktivierung mit dem 5-Methylester-Komplex auf einen IC_{50} -Wert von 2 μM geschlossen werden konnte. Interessanterweise liegt der IC_{50} -Wert des Doxorubicins bei 1.5 μM , so-

dass aufgrund des vergleichbaren Wertes von einer praktisch vollständigen Aktivierung des Alloc-Substrates ausgegangen werden kann. In Kontrollexperimenten konnte gezeigt werden, dass dieses Ergebnis eine deutliche Steigerung im Vergleich zu den bekannten Komplexen darstellt. Unter den gleichen Bedingungen erreichte der 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110** einen IC_{50} -Wert von 9 μM und der Dimethylamino-Komplex **68** einen Wert von 15 μM . Diese Aktivitätsreihenfolge war zu erwarten gewesen und folgt dem Reaktivitätstrend, der bereits unter biologisch relevanten Bedingungen bestimmt wurde (**68** < **110** < **177**). Die hohe katalytische Aktivität des 5-Methylester-Komplexes in menschlichen Zellkulturen sorgt dafür, dass eine deutlich geringere Reaktanten-Konzentration verwendet werden konnte. Im Detail bedeutet dies, dass für den Dimethylamino-Komplex bei einer Konzentration des Alloc-Doxorubicins von 4 μM nach 24 Stunden keine Reduzierung in der Zellüberlebensrate gemessen wurde. Für den 5-Methylester-Komplex hingegen konnte bei dieser niedrigen Konzentration des Alloc-Doxorubicins bereits ein vollständiges Zellsterben beobachtet werden.

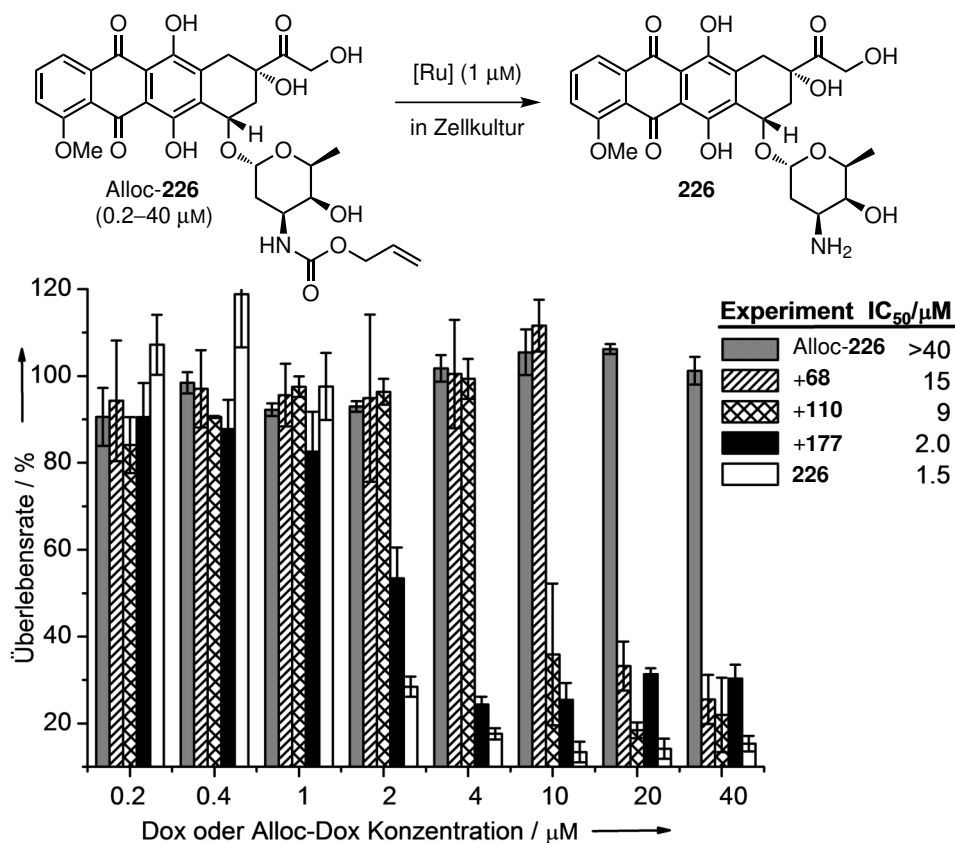
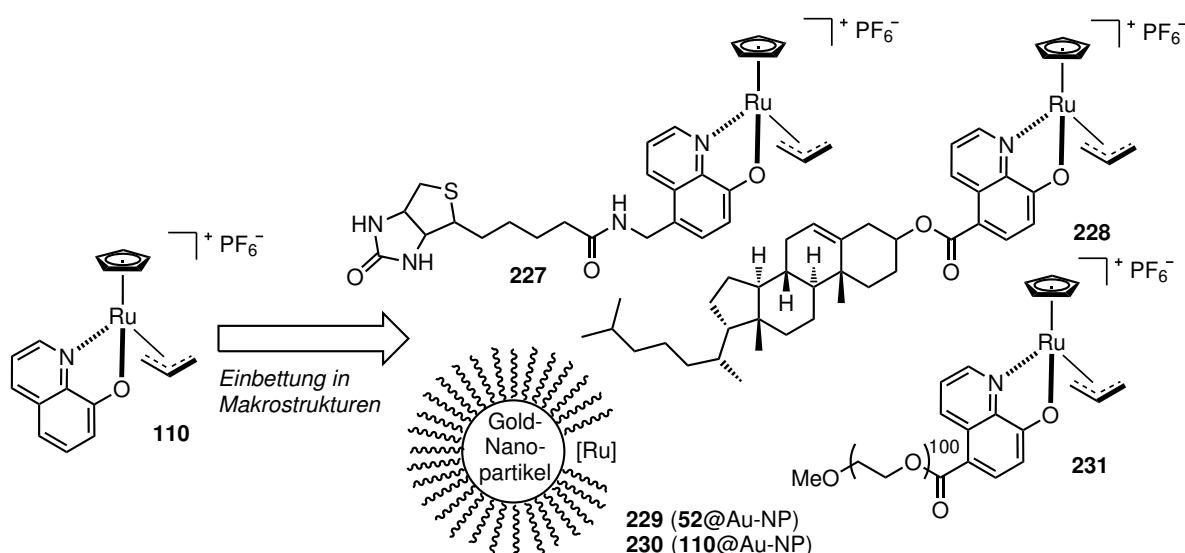


Abbildung 3.25. Aktivierung von Alloc-226 mit dem 5-Methylester-Komplex **177** in HeLa Zellkulturen im Vergleich zum 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110** und dem Dimethylamino-Komplex **68**. Die Zellüberlebensrate wurde nach 24 Stunden mit Hilfe der MTT-Methode bestimmt. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.3. Details: Tabelle D.27.

4. Optimierung der Katalysatoren - Makrostrukturen

Im folgenden Kapitel wird die Frage diskutiert, ob die durch Ligandenoptimierung erhaltenen 8-Hydroxychinolinat-Komplexe (vgl. Komplex **110**) aus Kapitel 3 hinsichtlich ihrer katalytischen Effizienz und Bioorthogonalität noch weiter gesteigert werden können, indem diese mit Makrostrukturen kombiniert werden. In meiner Masterarbeit konnte bereits gezeigt werden, dass durch die kovalente Bindung der 2-Carboxyquinolinat-Komplexe an poröse Silika-Nanopartikel die katalytische Aktivität in menschlichen Zellkulturen erhöht sowie die Zytotoxizität herabgesetzt werden kann.^[124] Allerdings wurde diese Strategie nicht weiter verfolgt, da die geringe Stabilität der Nanopartikel zu Problemen in der Synthese und in der Handhabung führten. Trotz dieser Hürde ist es dennoch von großem Interesse die Katalysatoren mit Makrostrukturen zu kombinieren. Durch solche Hybridstrukturen kann die chemische Umgebung des Katalysators neu definiert werden, sodass die Reaktionsbedingungen nicht mehr uneingeschränkt vom biologischen System abhängen. Ein solches artifizielles Organell kann aber nicht nur die katalytische Effizienz und Bioorthogonalität verbessern, sondern auch dabei helfen biologische Zielstrukturen anzu-steuern, die Substratelektivität zu steigern oder sogar - bei der Anwendung im Menschen - die Medikamentenformulieren zu unterstützen.

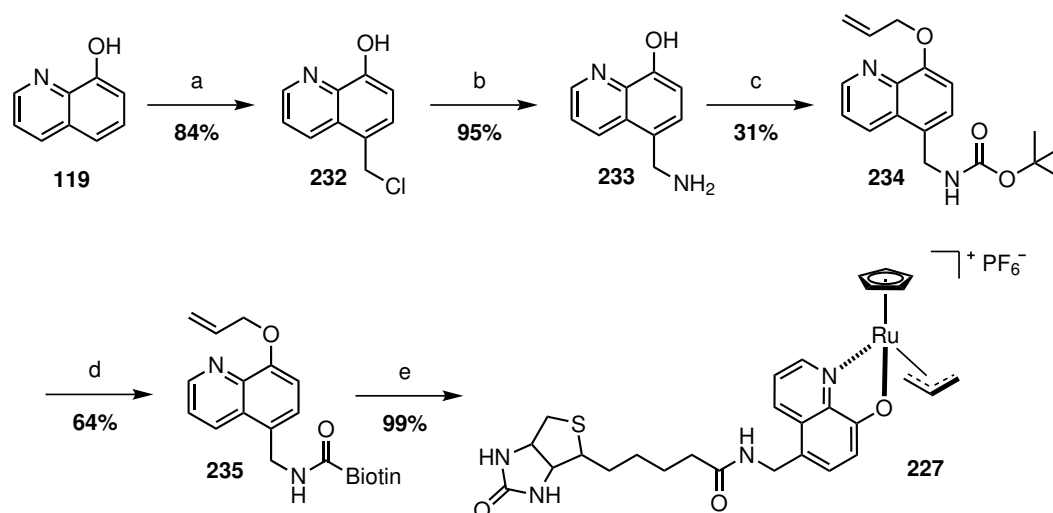


Schema 4.1. Entwicklung verschiedener Hybridstrukturen als Fragestellung für dieses Kapitel. Einbettung des 8-Hydroxychinolinat-Komplexes **110** in unterschiedliche Makrostrukturen: Bindung an (Strept-)Avidin mit dem Biotin-Komplex **227**, Bindung an zelluläre Lipidmembranen mit dem Cholesterol-Komplex **228**, Bildung eines PEG-Globus mit dem PEG-Komplex **231** und Bindung an Gold-Nanopartikel.

Um untersuchen zu können, welchen Einfluss solche Hybridstrukturen auf die katalytische Effizienz und Bioorthogonalität der bekannten 8-Hydroxychinolinat-Komplexe haben, sollten der Biotin-modifizierte Komplex **227**, der Cholesterol-modifizierte Komplex **228**, verschiedene Gold-Nanopartikel mit absorbiertem Ruthenium-Komplex (**229** und **230**) und ein PEG-modifizierter Komplex **231** dargestellt werden (siehe Schema 4.1).

4.1. (Strept-)Avidin-Bindung durch Biotin-Modifikation

Biotin kann eine starke, nicht-kovalente Bindung zu Streptavidin und Avidin eingehen. Werden Moleküle oder Strukturen mit Biotin kovalent modifiziert, so können diese nachträglich in einem zweiten Schritt an (Strept-)Avidin gebunden werden. Aufgrund der hohen Bindungskonstanten von 10^{14} – 10^{15} M⁻¹ ist die Biotin-Bindung praktisch irreversibel. Diese irreversible Bindung wurde unter anderem intensiv von T. Ward ausgenutzt, um artifizielle Metalloenzyme darzustellen.^[178] Dabei wurden Biotin-modifizierte Metallkomplexe an (Strept-)Avidin gebunden und die Proteintasche mit Hilfe von gentechnischen Methoden modifiziert. Auf diese Weise konnte die chemische Umgebung des Katalysators verändert und die zu katalysierende Reaktion gesteuert werden. Des Weiteren kann die Immobilisierung in der Bindungstasche auch dazu dienen den Katalysator in einem biologischen System vor anderen Makrostrukturen zu schützen. Um den Einfluss von (Strept-)Avidin auf die katalytische Effizienz und Bioorthogonalität der Ruthenium-Komplexe untersuchen zu können, sollte der Biotin-Komplex **227** dargestellt werden.

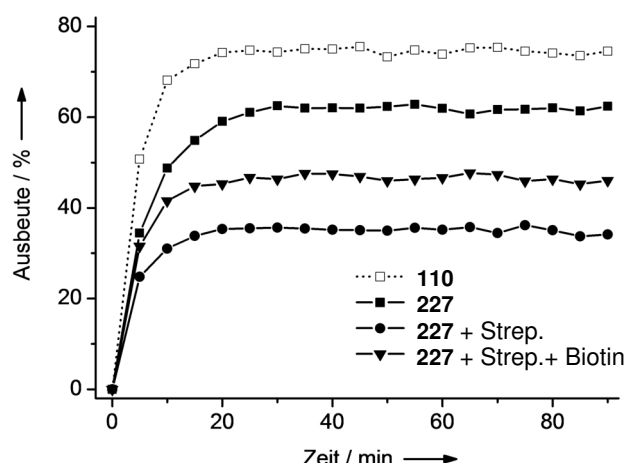


Schema 4.2. Darstellung des Biotin-Komplexes **227**. Reaktionsbedingungen: **(a)** **119** (1.0 eq), Formaldehyd (37%, 2.0 eq), Chlorwasserstoffgas in Salzsäure bei 0 → 23 °C für 18 h; **(b)** i) **232**·HCl (1.0 eq), Hexamethylenetetramin (2.0 eq) in DMSO bei 23 °C für 17 h; ii) in Salzsäure (6 M) bei 23 °C für 72 h; **(c)** i) **233** (1.0 eq), Boc-Anhydrid (1.5 eq) in Dioxan/Wasser bei 23 °C für 24 h; ii) Allylbromid (2.0 eq), Natriumhydrid (2.0 eq) in DMF bei 23 °C für 20 h; **(d)** i) **234** (1.0 eq), Acetylchlorid (10.0 eq) in Methanol bei 23 °C für 20 h; ii) Biotin (1.0 eq), HBTU (1.5 eq), HOBt (1.0 eq), DIPEA (5.0 eq) in DMSO bei 23 °C für 20 h; **(e)** **62** (1.0 eq), **235** (1.0 eq) in DCM bei 23 °C für 30 min.

Zur Synthese des Biotin-modifizierten Komplexes wurde zu Beginn in einer Chlormethylierungsreaktion 8-Hydroxychinolin (**119**) mit Formaldehyd umgesetzt (siehe Schema 4.2).^[179,180] Damit die nukleophile aromatische Substitution stattfinden konnte, wurde

als aktivierende Lewissäure Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Der Reaktionsbeginn verlief äußerst exotherm und musste unter Eiskühlung stattfinden. Das Produkt setzte sich in protonierter Form als gelber Feststoff ab, sodass dieses durch einfaches Waschen mit Ethanol zu 84% isoliert werden konnte. Für die zweistufigen Einführung des primärenamins wurde zunächst das Methylchlorid **232** mit Hexamethylenetetramin umgesetzt.^[181] Dabei wurde Chlorid substituiert und ein Salzaddukt mit dem Tetramin gebildet. Anschließend wurde dieses Zwischenprodukt mit verdünnter Salzsäure versetzt, sodass unter Hydrolyse das gewünschte Methylamin **233** in einer Ausbeute von 95% isoliert werden konnte. Die Einführung des Amins mit Hilfe von Hexamethylenetetramin ist mild und synthetisch leicht durchzuführen. Eine alternative Route mit Hilfe von Phthalimid konnte nicht wie in der Literatur beschrieben reproduziert werden.^[182] Ein Grund dafür liegt in der hohen Reaktionstemperatur, die nicht mit der geringen Stabilität des Methylchlorids **232** (leichte Eliminierung von Chlorid) vereinbar ist. Anschließend wurde das Methylamin mit Hilfe von Boc-Anhydrid in Dioxan/Wasser geschützt. Die Einführung der Schutzgruppe verlief nur unvollständig (60–70%) und konnte auch bei variierender Reaktionsführung (mehr Boc-Anhydrid, längere Reaktionszeit) nicht zu einem vollen Umsatz gebracht werden. Wurde Boc-Anhydrid mit dem Additiv 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) in Dimethylformamid verwendet, so reagierte neben dem Amin auch der Alkohol ab, sodass bereits bei einem Äquivalent Anhydrid ein Produktgemisch beobachtet werden konnte. Das Boc-geschützte Methylamin wurde nicht weiter aufgereinigt und direkt zum Allylether **234** umgesetzt. Auch hier verlief die Reaktion nur zu etwa 50%. Eine Erhöhung der Reaktant-Äquivalente führte zu einer Ausbeutenreduzierung, da neben dem Alkohol auch das Boc-geschützte Amin allyliert wurde. Der niedrige Umsatz der beiden Syntheseschritte führte schließlich zu einer geringen Ausbeute von 31%. Als über eine andere Syntheseroute versucht wurde, den Alkohol der Verbindung **233** direkt mit Allylbromid und Natriumhydrid zum Allylether zu überführen, ohne das Amin vorher Boc zu schützen, so konnte neben der Allylierung des Alkohols auch die des Amins beobachtet werden. Zur Einführung des Biotin wurde anschließend die Boc-Schutzgruppe der Verbindung **234** durch methanolische Salzsäure wieder entfernt und das freie Amin in einer HBTU-vermittelten Kupplung mit Biotin zum gewünschten Liganden **235** umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über präparative HPLC mit Umkehrphase aufgereinigt. Dabei wurde 0.1% Triethylamin als Zusatz verwendet, um überschüssiges Biotin zu entfernen. Das gewünschte Produkt konnte so mit einer Ausbeute von 64% (zwei Schritte) isoliert werden. Im letzten Schritt wurde der Ligand unter Standardbedingungen mit dem Triacetonitril-Komplex **62** zur Reaktion gebracht, sodass der entsprechende Biotin-Komplex **227** nach Waschen mit Dichlormethan quantitativ dargestellt werden konnte.

Anschließend wurde der Biotin-Komplex **227** in der Aktivierung von Alloc-**59** getestet. Unter den Standardbedingungen in Phosphatpuffer zeigte sich bei der Messung der Fluoreszenzintensität nur ein kleiner Unterschied zum Leitstrukturkomplex **110**. Diese Differenz verschwand sogar, als die genaueren Werte der analytischen HPLC miteinander verglichen wurden (siehe Abbildung 4.1). Die Biotin-Modifizierung des 8-Hydroxychinolinat-Komplexes hat demnach weder einen negativen noch positiven Einfluss auf die katalytische Effizienz. Dies war zu erwarten gewesen, da der Methyramid-Linker, mit dem das Biotin am Komplex gebunden ist, eine Hammett-Konstante σ_{para} von -0.05 besitzt und damit einen vergleichbaren Wert hat wie der Wasserstoff-Substituent ($\sigma_{\text{para}} = 0$) des Leitstrukturkomplexes **110**.

A (Reaktionsverlauf)**B (Endpunktbestimmung)**

Komplex	UV/Vis	anal. HPLC	
	Ausbeute	Ausbeute	Umsatz
110	71%	56%	56%
227	61%	55%	59%

Abbildung 4.1. Aktivierung von Alloc-59 mit dem Biotin-Komplex **227** unter Zugabe von Streptavidin und Biotin im Vergleich zum 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110**. **(A)** Ausbeute im Reaktionsverlauf über UV/Vis. **(B)** Ausbeute/Umsatz nach Reaktionsende über UV/Vis bzw. analytische HPLC. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2. Details: Tabelle D.28 und D.38.

Wurde nun zum Reaktionsgemisch Streptavidin hinzugegeben, so zeigte sich ein deutlich geringerer Umsatz des Alloc-Substrates. Diese Reduzierung der katalytischen Produktivität konnte teilweise wieder aufgehoben werden, indem das Reaktionsgemisch vor der Katalysatorzugabe mit einem Überschuss an Biotin inkubiert wurde (siehe Abbildung 4.1: **227+Strep.** und **227+Strep.+Biotin**). Durch diese Präinkubation wurde das freie Biotin durch Streptavidin gebunden, sodass alle Bindungstaschen blockiert waren und damit der Biotin-Komplex **227** nicht mehr durch das Streptavidin immobilisiert werden konnte. Zum Vergleich wurden andere Proteine (Lysozym und BSA), die kein Biotin binden können, mit dem Biotin-Komplex **227** inkubiert und die Aktivierung von Alloc-59 verfolgt. Dabei zeigte sich ebenfalls eine Reduzierung der katalytischen Effizienz. Die Umsatzwerte mit Lysozym und BSA waren identisch und unterschieden sich zudem nicht zu den Ergebnissen aus dem Versuch mit der Biotin-Präinkubation. Diese drei Versuche zeigten, dass der Biotin-Komplex **227** wie gewünscht vom Streptavidin gebunden werden kann, aber dass anders als erhofft dabei die katalytische Aktivität reduziert wird. Des Weiteren konnte mit Hilfe von Lysozym und BSA gezeigt werden, dass die katalytische Aktivität des Biotin-Komplexes **227** auch von anderen Proteinen verringert werden kann. Es wird angenommen, dass dieser Aktivitätsverlust mit steigender Proteinkonzentration zunimmt und dass dieser Effekt auch für die anderen bereits vorgestellten Ruthenium-Komplexe zutrifft.

Die vorgestellten Reaktionen zum Biotin-Komplex **227** wurden nicht nur in Kombination mit Streptavidin, sondern auch mit Avidin durchgeführt. Dabei wurden die gleichen Effekte wie mit Streptavidin beobachtet. Aus diesem Grund kann davon ausgegangen werden, dass der Biotin-Komplex **227** auch durch Avidin gebunden werden kann und dass dabei gleichermaßen die katalytische Aktivität reduziert wird. Des Weiteren wurde der Biotin-Komplex **227** in Kombination mit (Strept-)Avidin in der Aktivierung von Alloc-59 in Blutserum getestet. Dabei zeigte sich die gleiche Reduzierung der katalytischen Produktivität, die bereits im Phosphatpuffer beobachtet wurde. Die Zugabe von (Strept-)Avidin und damit die Positionierung des Katalysators in der Proteintasche hat-

te also keine schützende Wirkung gegenüber den Komponenten des Blutserums, sondern reduzierte die Aktivität noch weiter.

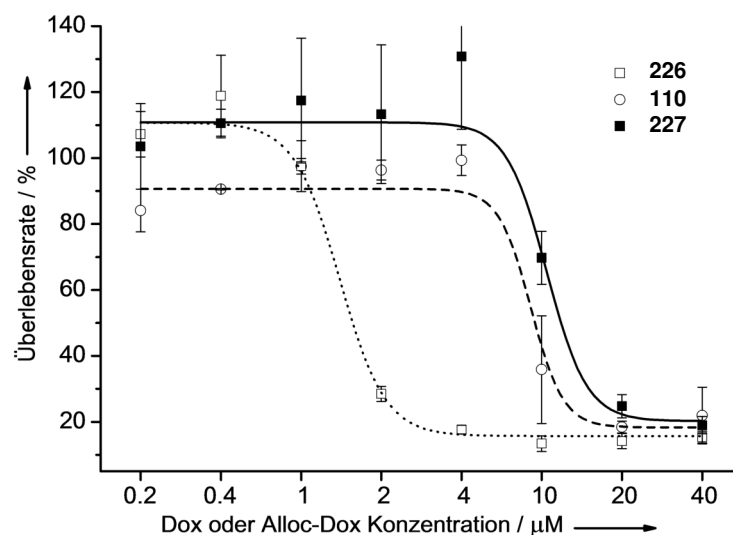


Abbildung 4.2. Aktivierung von Alloc-**226** mit dem Biotin-Komplex **227** in HeLa Zellkulturen im Vergleich zum 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110**. Die Zellüberlebensrate wurde nach 24 Stunden mit Hilfe der MTT-Methode bestimmt. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.3. Details: Tabelle D.29.

Als der IC_{50} -Wert des Biotin-Komplexes **227** nach einer Inkubation von 24 Stunden in HeLa-Zellen bestimmt wurde, konnte interessanterweise keine Toxizität bis zu einer Konzentration von 100 μM beobachtet werden. Damit besitzt der Biotin-Komplex ein deutlich verbessertes zytotoxisches Verhalten als die bereits vorgestellten 8-Hydroxychinolinat-Komplexe **110** und **177**. Der Grund für diese geringere Zytotoxizität wird in der hohen Polarität des Biotin-Restes gesehen, der vermutlich die passive Diffusion durch die Zellmembran unterbindet, sodass der Metall-Komplex nicht ins Zytoplasma aufgenommen werden kann.

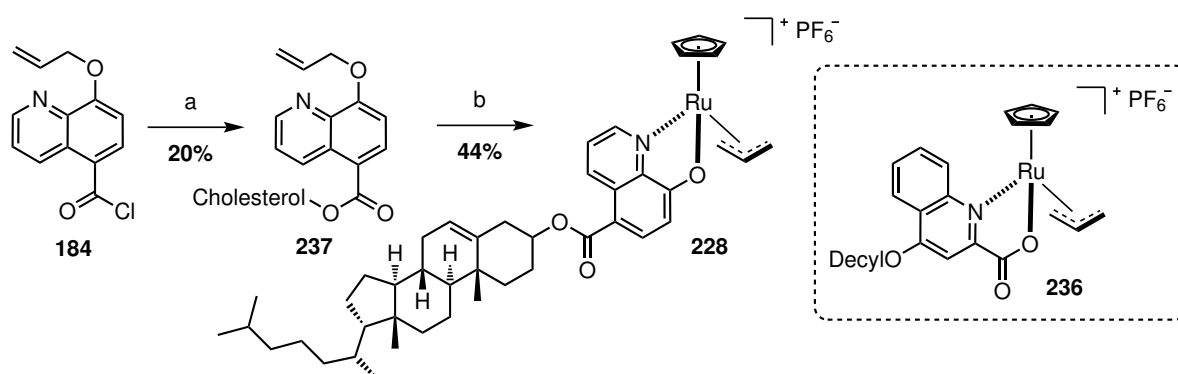
Abschließend wurde die Aktivierung von Alloc-**226** in HeLa-Zellkulturen verfolgt und ein IC_{50} -Wert von 11 μM bestimmt (siehe Abbildung 4.2). Damit zeigte der Biotin-Komplex in menschlichen Zellkulturen eine vergleichbar niedrige Aktivität wie der Leitstruktur-Komplex **110**, bei dem ein IC_{50} -Wert von 9 μM gemessen wurde. Dies war zu erwarten gewesen, da beide Komplexe bereits eine ähnliche hohe Aktivität unter biologisch relevanten Bedingungen und im Blutserum zeigten.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Biotin-Modifizierung des Ruthenium-Komplexes zwar die Zytotoxizität in Zellkulturen reduzierte, dass aber die katalytische Aktivität dabei nicht weiter gesteigert werden konnte. Auch die Positionierung in der Bindungstasche von (Strept-)Avidin hat keinen positiven Einfluss auf die Aktivierung der Alloc-Substrate unter biologisch relevanten Bedingungen oder in Blutserum. Aus diesen Gründen wurde die Proteinbindung der Komplexe nicht weiter verfolgt.

4.2. Membranbindung durch Cholesterol-Modifikation

Wie in den Versuchen mit dem Biotin-Komplex **227** gezeigt werden konnte, haben Proteine einen negativen Einfluss auf die katalytische Aktivität der Ruthenium-Komplexe. Um die Katalysatoren vor der Wechselwirkung mit Proteinen schützen zu können, sollten diese in die Zellmembran oder in andere Lipidstrukturen eingebunden werden. Dazu kann der Leitstrukturkomplex mit einer hydrophoben Kette modifiziert werden. Aus meiner Masterarbeit ist bekannt, dass bei einer Modifizierung des 2-Carboxyquinolinat-Komplexes mit einer C10-Alkankette (**236**) die katalytische Produktivität in Zellkulturmedium um 300% gesteigert werden konnte.^[124] Allerdings hatte die eingeführte Alkankette auch die Zytotoxizität des Komplexes um den Faktor 20 auf einen IC₅₀-Wert von 5 μ M erhöht. Es wurde angenommen, dass eine Modifizierung mit Cholesterol die Einbettung in Lipidstrukturen unterstützt, aber dabei gleichzeitig weniger zytotoxisch wirkt, da Cholesterol ein natürlicher Bestandteil der Lipidmembran ist.

Zur Synthese des Cholesterol-Komplexes **228** wurde das Säurechlorid **184** mit Cholesterol umgesetzt (siehe Schema 4.3). Damit ein Umsatz beobachtet werden konnte, musste anders als bei der Synthese des Methylesters **185** zum Reaktionsgemisch noch zusätzlich die Base Triethylamin hinzugegeben werden. Der gewünschte Ligand **237** konnte zu 20% isoliert werden und wurde anschließend unter Standardbedingungen mit dem Triacetonitril-Komplex **62** umgesetzt, sodass nach Waschen mit Ethylacetat der gewünschte Komplex mit einer Ausbeute von 44% isoliert werden konnte.

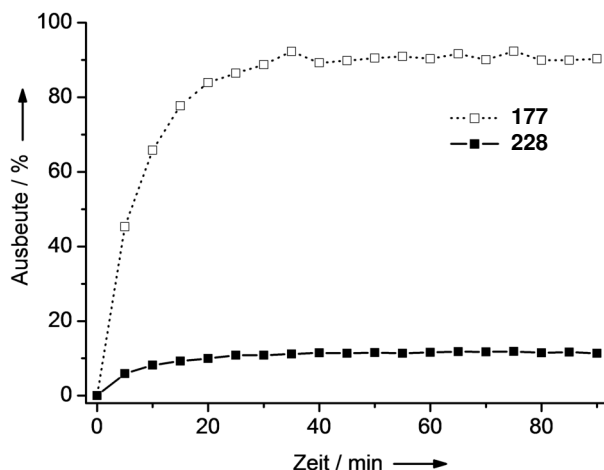


Schema 4.3. Darstellung des Cholesterol-Komplexes **228**. Reaktionsbedingungen: (a) **184** (1.0 eq), Cholesterol (1.0 eq), Triethylamin (2.0 eq) in DCM bei 23 °C für 72 h; (b) **62** (1.0 eq), **237** (1.0 eq) in DCM bei 23 °C für 30 min.

Anschließend wurde der Cholesterol-Komplex **228** in der Aktivierung von Alloc-**59** getestet (siehe Abbildung 4.3). Da es sich bei dem Komplex um ein Strukturhomologen des Methylester-Komplexes **177** handelt, wurde angenommen, dass der neue Komplex eine vergleichbare Reaktivität besitzen würde und der Cholesterol-Rest keinen Einfluss auf die katalytische Aktivität hat. Interessanterweise wurde allerdings eine fast vollständige Inhibierung der Reaktion beobachtet. Es ist noch nicht vollständig klar, warum der Cholesterol-Rest, der sich weit vom Metallzentrum entfernt befindet, einen Einfluss auf dessen katalytische Aktivität hat. Beim Biotin-Komplex konnte bereits gezeigt werden, dass große Reste keinen Einfluss auf die Aktivierung von Alloc-**59** haben. Für Cholesterol ist allerdings bekannt, dass es in wässriger Lösung selbstorganisierte Mizellen bilden kann.^[183] Es wird aus diesem Grund angenommen, dass der Cholesterol-Komplex unter

Umständen auch in der Lage ist Mizellen zu bilden. Es ist denkbar, dass durch eine solche Selbstorganisation eine sterische Hinderung entsteht und damit die geringere katalytische Aktivität erklärt werden kann.

A (Reaktionsverlauf)



B (Endpunktbestimmung)

Komplex	UV/Vis	anal. HPLC	
	Ausbeute	Ausbeute	Umsatz
177	90%	89%	92%
228	11%	23%	26%

Abbildung 4.3. Aktivierung von Alloc-59 mit dem Cholesterol-Komplex **228** im Vergleich zum 5-Methylester-Komplex **177**. (A) Ausbeute im Reaktionsverlauf über UV/Vis. (B) Ausbeute/Umsatz nach Reaktionsende über UV/Vis bzw. analytische HPLC. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2. Details: Tabelle D.38 und D.30.

Diese Mizellen-Hypothese erscheint allerdings als fragwürdig, denn auch für die Aktivierung von Alloc-59 in Blutserum wurde eine starke Reduzierung in der katalytischen Produktivität gegenüber dem 5-Methylester-Komplex **177** beobachtet. Normalerweise würde eine Mizellenbildung in einem stark konzentrierten Medium wie dem Blutplasma unterdrückt werden. Es ist zu erwähnen, dass der geringe Umsatz des Alloc-Substrates im Blutserum auch durch die Bindung des Cholesterol-Restes an das Serumprotein HSA resultieren kann.^[184]

Als der IC₅₀-Wert des Cholesterol-Komplexes nach 24 Stunden in HeLa-Zellen bestimmt wurde, konnte ähnlich wie beim Biotin-Komplex bis zu einer Konzentration von 100 µM keine Zytotoxizität beobachtet werden. Es kann vermutet werden, dass der Cholesterol-Rest eine Membranbindung bewirkt und dadurch auf ungeklärte Weise die hohe Zytotoxizität des 5-Methylester-Komplex **177** reduziert wird.

Abschließend wurde die katalytische Aktivität des Cholesterol-Komplexes für die Aktivierung des Alloc-**226** in HeLa-Zellkulturen untersucht. Im Zellkulturmedium befindet sich kein Cholesterol-bindendes HSA-Protein und die hohe Konzentration an Nährstoffen sollte die Mizellenbildung unterbindet, sodass im Gegensatz zu den anderen Aktivitätsexperimenten in der Zellkultur ein hoher Umsatz des geschützten Doxorubicins erwartet wurde. Allerdings wurde während der Aktivierung von Alloc-**226** nur ein IC₅₀-Wert von 10 µM gemessen. Dieser Wert ist vergleichbar mit dem Leistruktur-Komplex **110** und spricht damit für eine deutlich reduzierte Aktivität gegenüber dem 5-Methylester-Komplex **177**.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der Cholesterol-Rest das zytotoxische Verhalten des Komplexes **228** deutlich verbessert und damit einer C10-Alkankette wie im Komplex **236** vorzuziehen ist. Allerdings wird durch die gewählte Cholesterol-Modifizierung die katalytische Aktivität unter den biologischen Bedingungen stark reduziert. Der gerin-

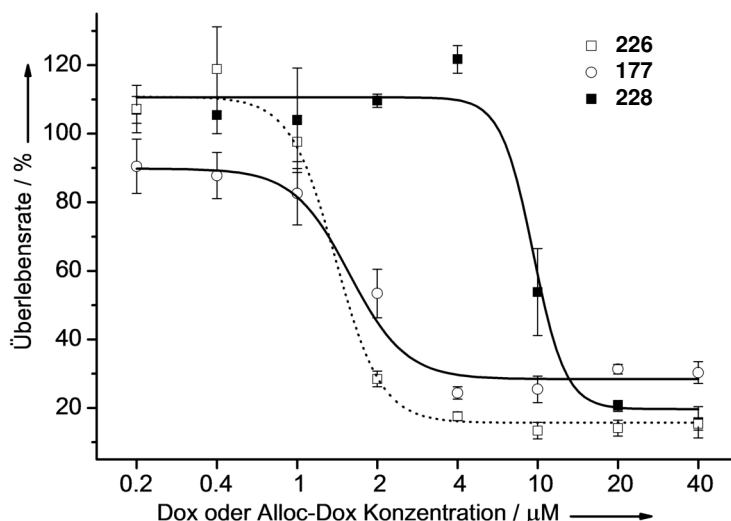


Abbildung 4.4. Aktivierung von Alloc-**226** mit dem Cholesterol-Komplex **228** in HeLa Zellkulturen im Vergleich zum 5-Methylester-Komplex **177**. Die Zellüberlebensrate wurde nach 24 Stunden mit Hilfe der MTT-Methode bestimmt. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.3. Details: Tabelle D.31.

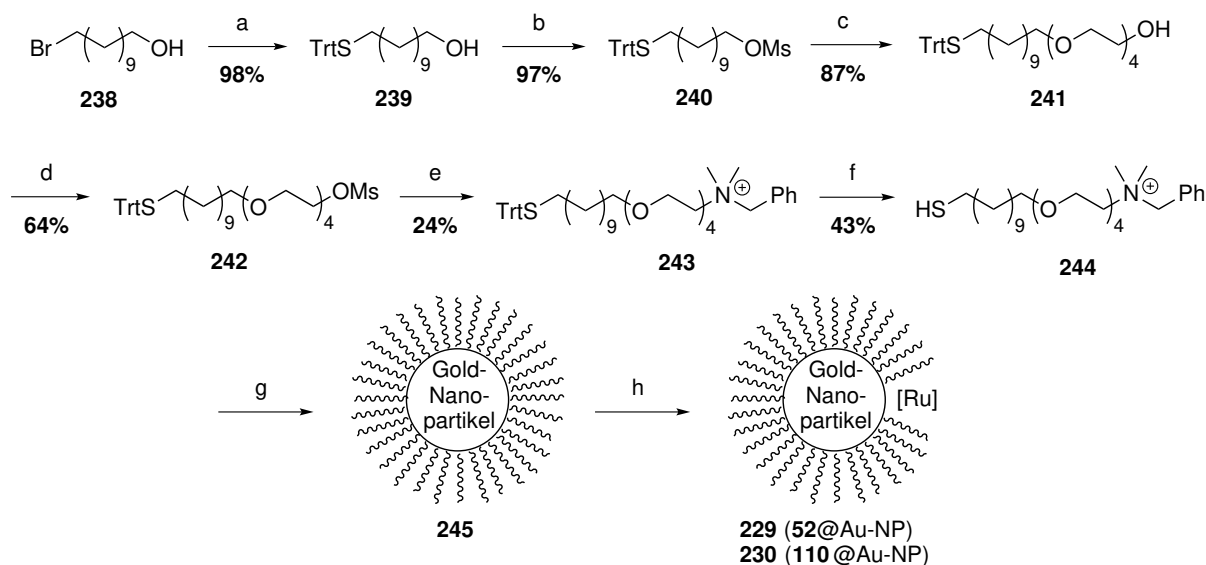
ge Umsatz der Alloc-Substrate ist der Grund, warum eine Cholesterol-Modifizierung nicht weiter verfolgt wurde.

4.3. Artifizielles Vesikel mit Gold-Nanopartikeln

V. Rotello berichtete über Gold-Nanopartikel (**229**), die von einer hydrophoben Membran umgeben sind und in der der COD-Komplex **52** absorbiert ist (siehe Kapitel 2.3.7).^[112] Der Ruthenium-Komplex ist trotz dieser Immobilisierung noch katalytisch aktiv, sodass die Gold-Partikel **229** unter anderem für die chemische Aktivierung von Alloc-Substraten in lebenden Zellen eingesetzt werden konnten. Dabei wurde eine lang anhaltende Aktivität des Partikel-gebundenen Komplexes von über einem Tag in lebenden Zellkulturen und über fünf Tagen in wässriger Lösung beobachtet. Normalerweise ist der COD-Komplex unter biologischen Bedingungen innerhalb von wenigen Minuten inaktiv. Diese ungewöhnlich langsame Deaktivierungsrate zeigt, dass diese Hybridstruktur unter Umständen die Komplexstabilität erhöhen kann. Aus diesem Grund sollten die Ergebnisse von V. Rotello reproduziert, genauer untersucht sowie die Ergebnisse auf den 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110** übertragen werden (Gold-Nanopartikel **230**).

Zur Synthese des Gold-Partikels **229** wurde im ersten Schritt der Thiol-Ligand dargestellt (siehe Schema 4.4). Dazu wurde zu Beginn das Bromid **238** mit Triphenylmethanthiol und Natriumhydroxid umgesetzt.^[112] Nach Reaktionsabschluss wurde das Gemisch über Kieselgel eluiert und das Reinprodukt zu 98% isoliert. Für die Aufreinigung wurde als Lösungsmittelgemisch Dichlormethan/Methanol verwendet. Wurde hingegen wie beschrieben Ethylacetat/Hexan als Eluent verwendet, so konnte das gewünschte Produkt nicht isoliert und eine vollständige Acetylierung des Alkohols beobachtet werden. Der Alkohol **239** wurde anschließend mit Methansulfonylchlorid und Triethylamin umgesetzt. Der dabei gebildete Ester **240** (97%) wurde in einer nukleophilen Substitution mit

Tetraethylenglycol zur Reaktion gebracht.^[112] Das Produkt **241** wurde durch Flüssigextraktion aufgereinigt und erneut in einen Methansulfonsäureester **242** überführt (64%), der anschließend mit Dimethylbenzylamin umgesetzt wurde.^[112] Dabei wurde anders als beschrieben kein vollständiger Umsatz beobachtet, sodass das Reaktionsgemisch mit Hilfe von präparativer HPLC über eine Umkehrphase aufgereinigt werden musste. Um die Trityl-Schutzgruppe zu entfernen, wurde die Verbindung **243** mit Trifluoressigsäure und Triisopropylsilan umgesetzt.^[112] Anders als beschrieben, konnte das gewünschte Produkt nicht durch einfaches Waschen mit Hexan erhalten werden. Aus diesem Grund wurde das Gemisch eingengt und mit Hilfe von präparativer HPLC über eine Umkehrphase aufgereinigt. Dabei wurde eine relativ rasche Oxidation des Thiols **244** und lediglich eine Ausbeute von 43% beobachtet.



Schema 4.4. Darstellung der Gold-Partikel **229** und **230**. Reaktionsbedingungen: **(a)** **238** (1.0 eq), Triphenylmethanthiol (1.2 eq), Natriumhydroxid (1.5 eq) in Ethanol/Toluol bei 50 °C für 3.5 h; **(b)** **239** (1.0 eq), Triethylamin (1.5 eq), Methansulfonylchlorid (1.1 eq) in DCM bei 0 → 23 °C für 1 h; **(c)** **240** (1.0 eq), Tetraethylenglycol (3.0 eq), Natriumhydroxid (1.3 eq) in Wasser bei 80 °C für 18 h; **(d)** **241** (1.0 eq), Triethylamin (1.5 eq), Methansulfonylchlorid (1.1 eq) in DCM bei 0 → 23 °C für 1 h; **(e)** **242** (1.0 eq), Dimethylbenzylamin (3.0 eq) in Ethanol/DCM bei 40 → 60 °C für 6 Tage; **(f)** **243** (1.0 eq), Trifluoressigsäure (20.0 eq), Triisopropylsilan (3.0 eq) in DCM bei 23 °C für 17 h; **(g)** i) Tetrachlorgoldsäure (1.0 eq), Tetraoctylammoniumbromid (4.0 eq), Pentanthiol (1.0 eq), Natriumborhydrid (11.1 eq) in Toluol/Wasser bei 23 °C für 3 h; ii) **244** in DCM/Methanol bei 23 °C für 6 Tage; **(h)** **245**, Ruthenium-Komplex in Wasser/Aceton bei 23 °C für 5 min.

Im zweiten Schritt wurden die Gold-Nanopartikel synthetisiert. Dazu wurden aus Tetrachlorgoldsäure in einer Zweiphasenmethode Goldpartikel dargestellt, die eine Membran aus Pentanthiol besitzen.^[185] Nach der Synthese wurden die Partikel abzentrifugiert und mit Ethanol gewaschen, wobei nach dem Trocknen ein schwarzes Wachs resultierte. Die Analyse einer Toluol-Lösung der Partikel zeigte im UV/Vis-Spektrum eine Absorptionsschulter bei 500 nm, sodass auf eine Partikelgröße von etwa 1–5 nm geschlossen werden konnte. Die dynamische Lichtstreuung unterstützte dies und gab zudem den Hinweis auf monodisperse Partikel. Untersuchungen mit der Transmissionselektronenmikroskopie bestätigten diese Ergebnisse und zeigten 3 nm große, monodisperse, homogen-sphärische Partikel. Der Pentanthiol-Ligand wurde anschließend in einer Austauschreaktion mit dem Liganden **244** substituiert, sodass die gewünschten Gold-Nanopartikel **245** resultierten. Damit die Partikel mit dem COD-Komplex **52** beladen werden konnten, wurden diese

in Wasser gelöst und mit einer Acetonlösung des COD-Komplexes inkubiert. Das Aceton wurde im Vakuum entfernt, der Niederschlag abzentrifugiert und die wässrige Lösung mit einem PVDF-Spritzenfilter filtriert. Die so erhaltene Lösung wurde mit Hilfe von ICP-MS analysiert und dabei mit einem Au:Ru-Verhältnis von 2.5 die effiziente Immobilisierung des Ruthenium-Komplexes auf den Gold-Partikeln bestätigt. Abschließend wurde analog zu V. Rotellos Arbeit die Aktivierung des Alloc-**36** (100 μM) in Wasser bestimmt. Dabei wurde ein Reaktionsabschluss nach acht Stunden beobachtet und ein Umsatz des Alloc-Rhodamins von 0.01% erreicht. Diese Ergebnisse stimmen größtenteils mit den von V. Rotello veröffentlichten Werten überein. Damit wird deutlich, dass die Immobilisierung des COD-Komplexes dessen katalytische Aktivität deutlich reduziert. Unter den selben Reaktionsbedingungen erreicht der freie COD-Komplex **52** eine 100-fach größere Produktivität sowie Reaktionsgeschwindigkeit. Auf diese große Aktivitätsdifferenz sowie die katalytischen Kennzahlen wie Wechselzahl oder Produktivität wurde in der ursprünglichen Veröffentlichung nicht eingegangen. Des Weiteren ist anzunehmen, dass sich in der hydrophoben Membran des Gold-Partikels das ebenfalls hydrophobe Rhodamin-Substrat anreichert. Aus diesem Grund kann gesagt werden, dass die beobachtete langsame Deaktivierungsrate nicht auf eine größere Komplexstabilität zurückzuführen ist, sondern lediglich auf eine höhere lokale Substratkonzentration in der Membran des Gold-Partikels.

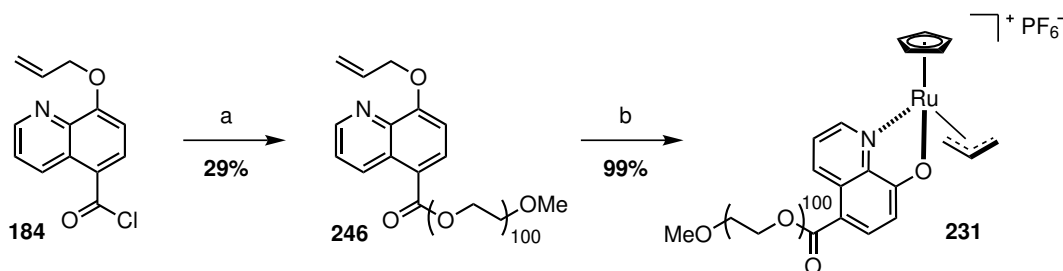
Abschließend sollte geprüft werden, ob die katalytische Aktivität der Gold-Partikel gesteigert werden kann, indem der 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110** absorbiert wird. Zur Synthese wurde auf analoge Weise eine wässrige Lösung der Gold-Nanopartikel mit einer Aceton-Lösung des Ruthenium-Komplexes versetzt. Allerdings zeigte sich nach der Zugabe der Aceton-Lösung, dass die Nanopartikel verklumpten und nicht mehr monodispers vorlagen. Nachdem das Gemisch gefiltert wurde, konnten im Filtrat keine Gold-Partikel mehr nachgewiesen werden. Dies wurde erwartet, da der 8-Hydroxychinolinat-Komplex ebenfalls wie die Gold-Partikel kationisch geladen vorliegt. Um dennoch den Komplex in der Membran der Gold-Partikel immobilisieren zu können, wurde anschließend der neutrale Komplex $[\text{CpRu}(\text{QA})(\text{DMSO})]$ (**106**) verwendet. Diesmal zeigte sich eine stabile Lösung der modifizierten Gold-Partikel. Die Beladung der Partikel war allerdings aufgrund der größeren Polarität des Komplexes um den Faktor vier schlechter ($\text{Au:Ru} = 10.0$) als mit dem COD-Komplex. Trotz dieser geringeren Beladung zeigte der Komplex eine zehnfach größere katalytische Aktivität, sodass im Verlauf von zehn Stunden ein Umsatz des Alloc-**36** von etwa 0.1% erreicht werden konnte. Die langsame Deaktivierungsrate klingt zwar vielversprechend, allerdings ist das Gold-Partikel damit immer noch mindestens 1000-fach langsamer und unproduktiver als der freie 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110**.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Immobilisierung der Ruthenium-Komplexe in die Membran der Gold-Partikel die katalytische Wechselzahl und die Produktivität stark reduziert. Die erhoffte größere Komplexstabilität konnte nicht erreicht werden. Aus diesem Grund wurden die Partikel für eventuelle Hybridstrukturen nicht weiter in Betracht gezogen.

4.4. Artifizielles Vesikel durch PEG-Modifikation

B. Davis berichtete das einfache Palladium-Salze in der Lage sind unter biologisch relevanten Bedingungen eine Suzuki-Kreuzkupplung auf Proteinen durchzuführen.^[186] Das besondere dabei ist, dass lediglich die Palladium-Salze ohne die Unterstützung von stabilisierenden Liganden verwendet wurden. Es konnte gezeigt werden, dass eine PEG-modifizierte Boronsäure die Palladium-Spezies stabilisiert und die Anwesenheit dieser PEG-Kette die hohen Ausbeuten unter milden Bedingungen erst ermöglichte. Des Weiteren ist bekannt, dass lange PEG-Ketten in einem biologischen System die Interaktion mit anderen biologischen Strukturen wie Proteinen unterbinden kann.^[187]

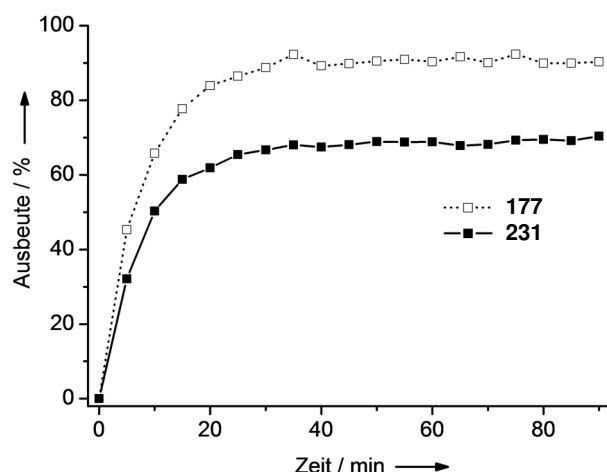
Die Einbettung der Katalysatoren in biologische Makrostrukturen wie Proteine (siehe Biotin-Komplex **227**) oder die Lipidmembran (siehe Cholesterol-Komplex **228**) reduzierte zwar die Zytotoxizität der Komplexe, allerdings konnte dabei keine Steigerung der katalytischen Aktivität erreicht werden. Aus diesem Grund sollte nun untersucht werden, welchen Einfluss eine abiotische Makrostruktur hat und damit der PEG-Komplex **231** angestrebt.



Schema 4.5. Darstellung des PEG-Komplexes **231**. Reaktionsbedingungen: **(a)** **184** (1.5 eq), Natriumhydrid (60%, 1.0 eq), HO-PEG₅₀₀₀-OMe (1.0 eq) in DCM bei 23 °C für 24 h; **(b)** **62** (1.0 eq), **246** (1.0 eq) in DCM bei 23 °C für 30 min.

Zur Synthese des PEG-Komplexes **231** wurde HO-PEG₅₀₀₀-OMe mit Natriumhydrid deprotoniert und mit dem Säurechlorid **184** zur Reaktion gebracht, sodass der PEG-Ester **246** gebildet wurde (siehe Schema 4.5). Zur Aufreinigung wurde das Gemisch mit Hilfe präparativer HPLC über eine Umkehrphase eluiert. Dabei wurde Trifluoressigsäure als Additiv verwendet, sodass nach der Aufreinigung das TFA-Salz isoliert werden konnte. Um die Säure zu entfernen, wurde das Produkt in Dichlormethan gelöst und mit einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Der so zu 29% isolierte Ligand wurde anschließend unter Standardbedingungen mit dem Triacetonitril-Komplex **62** umgesetzt, sodass der gewünschte Komplex nach Waschen mit Ethylacetat quantitativ isoliert werden konnte. Die Synthese des PEG-Esters mit Hilfe eines Carbodiimids unter Zusatz von DMAP blieb aufgrund der zu geringen Reaktivität des PEG-Alkohols erfolglos.

Anschließend wurde der PEG-Komplex **231** in der Aktivierung von Alloc-**59** untersucht. Dabei zeigte sich im Vergleich zum 5-Methylester-Komplex **177** nur eine geringfügig reduzierte Produktivität (25%). Dies lässt sich auf die um 30% geringere Reaktionsgeschwindigkeit zurückführen. Es wird vermutet, dass der PEG-Rest die gewünschte globuläre Struktur um den Katalysator herum ausbildet und dabei die Diffusion des Substrates zum aktiven Metallzentrum hindert. Des Weiteren kann gesagt werden, dass die PEG-Struktur, anders als erhofft, die Komplexdeaktivierung nicht verlangsamt.

A (Reaktionsverlauf)**B (Endpunktbestimmung)**

Komplex	UV/Vis	anal. HPLC	
	Ausbeute	Ausbeute	Umsatz
177	90%	89%	92%
231	67%	68%	69%

Abbildung 4.5. Aktivierung von Alloc-**59** mit dem PEG-Komplex **231** im Vergleich zum 5-Methylester-Komplex **177**. **(A)** Ausbeute im Reaktionsverlauf über UV/Vis. **(B)** Ausbeute/Umsatz nach Reaktionsende über UV/Vis bzw. analytische HPLC. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2. Details: Tabelle D.32 und D.38.

Um zu überprüfen, ob die globuläre Struktur den Komplex vor Proteinen schützen kann, wurde der PEG-Komplex **231** in der Aktivierung von Alloc-**59** in Blutserum untersucht. Auch im Blutserum wird eine um etwa 20% reduzierte katalytische Aktivität beobachtet. Da die Produktivität im Vergleich zum 5-Methylester-Komplex nicht verbessert werden konnte, kann davon ausgegangen werden, dass die verwendete PEG-Kette nicht ausreicht, um den Komplex vor der hohen Proteinkonzentration abzuschirmen.

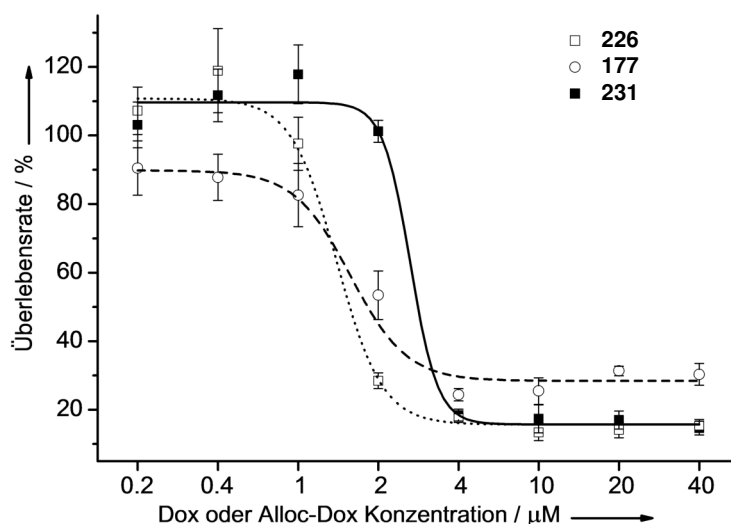


Abbildung 4.6. Aktivierung von Alloc-**226** mit dem PEG-Komplex **231** in HeLa Zellkulturen im Vergleich zum 5-Methylester-Komplex **177**. Die Zellüberlebensrate wurde nach 24 Stunden mit Hilfe der MTT-Methode bestimmt. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.3. Details: Tabelle D.33.

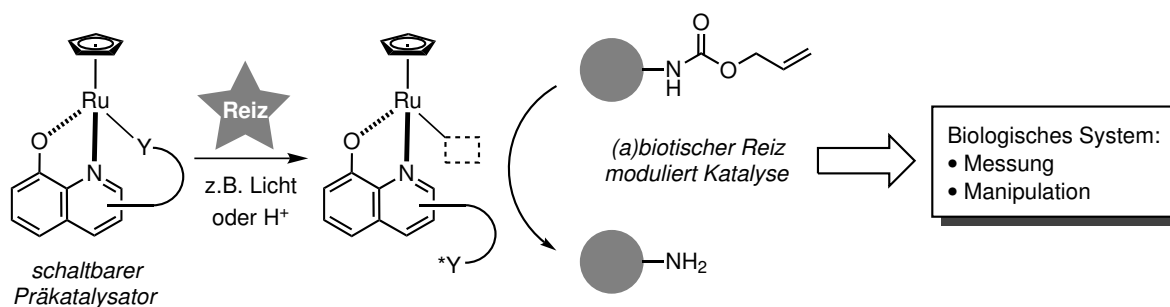
Als der IC_{50} -Wert des PEG-Komplexes nach 24 Stunden in HeLa-Zellkulturen bestimmt wurde, konnte ein Wert von $50 \mu\text{M}$ gemessen werden. Damit konnte mit Hilfe der verwendeten PEG-Kette die hohe Zytotoxizität des 5-Methylester-Komplexes **177** um den Faktor 17 verringert werden. Es wird angenommen, dass die PEG-Kette die Aufnahme des Komplexes in das Zytoplasma teilweise unterbindet und dadurch die geringere Zytotoxizität

erklärt werden kann. Während der Aktivierung des Alloc-**226** mit dem PEG-Komplex in HeLa-Zellkulturen zeigte sich analog zu den Experimenten in Phosphatpuffer und Blutserum, eine leicht reduzierte Aktivität, sodass ein IC_{50} -Wert von $3.0\ \mu M$ gemessen werden konnte (siehe Abbildung 4.6).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die PEG-Modifizierung eine interessante Möglichkeit darstellt, die Biokompatibilität der Ruthenium-Komplexe zu erhöhen. Es muss allerdings angemerkt werden, dass vermutlich der PEG-Komplex nicht mehr in der Lage ist in das Zytosol aufgenommen zu werden und damit auf extrazelluläre Anwendungen beschränkt ist. Trotz der geringeren Zytotoxizität ermöglichte die verwendete PEG-Kette allerdings keine verbesserte katalytische Aktivität unter den gewählten biologischen Bedingungen.

5. Schaltbarer Katalysator - Abiotisches Enzym

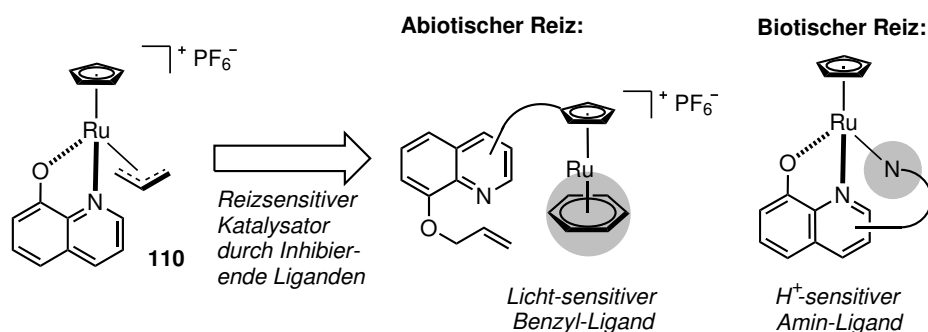
Im folgenden Kapitel wird die Frage diskutiert, ob die 8-Hydroxychinolinat-Komplexe (vgl. Komplex **110**) aus Kapitel 3 auf eine Weise modifiziert werden können, sodass die katalytische Aktivität durch Reize gezielt geschaltet werden kann und damit die zu katalysierende Reaktion modulierbar wird (siehe Schema 5.1). Die bisher vorgestellten Komplexe sind dauerhaft katalytisch aktiv und können, sobald diese in Lösung vorliegen, Alloc-Substrate umsetzen. Dies bedeutet allerdings auch, dass die Katalysatoren sofort durch Sauerstoff deaktiviert werden oder vermehrt ungewollte Nebenreaktionen im biologischen System eingehen können. Als direkte Folge werden die Komplexe zum Beispiel bereits in der Stammlösung deaktiviert, wodurch die Anwendungsbreite und die Handhabbarkeit reduziert wird. Die Deaktivierung der Komplexe wird durch die Koordination von Sauerstoff an eine freie Bindungsstelle eines Ruthenium(II)-Intermediats eingeleitet. Wird diese freie Bindungsstelle durch einen stark-koordinierenden Liganden blockiert, so kann der Komplex nicht mehr oxidiert werden.^[124] Gleichzeitig unterdrückt die Ligandenkoordination aber auch die Aktivierung der Substrate, sodass die gewünschte Reaktion inhibiert wird. Es ist theoretisch möglich, den deaktivierenden Ligand so zu entwickeln, dass dieser im biologischen System gezielt wieder entfernt werden kann - zum Beispiel durch einen externen Reiz wie Licht. Auf diese Weise kann das biologische System mit einem inaktiven Präkatalysator inkubiert und dieser dann durch einen entsprechenden Reiz aktiviert werden, sodass im Folgeschritt die Umsetzung der Alloc-Substrate stattfinden kann. Der Präkatalysator ist durch den inhibierenden Liganden deutlich stabiler als der aktive Katalysator mit einer freien Bindungsstelle. Als Folge dieser Stabilitätssteigerung wird zum einen die Handhabbarkeit verbessert (siehe zum Beispiel Stammlösungen) und zum anderen werden mit einem reizsensitiven Katalysator neue, vielseitige Anwendungen



Schema 5.1. Der schaltbare, inaktive Präkatalysator kann durch biotische oder abiotische Reize aktiviert werden, sodass in einem Folgeschritt Alloc-Substrate umgesetzt werden können. Durch eine solche modulierbare Katalysereaktion werden neue Möglichkeiten in der Messung und Manipulation biologischer Systeme geschaffen.

möglich. Dadurch, dass der Präkatalysator durch biotische oder abiotische Reize reversibel geschaltet werden kann, wird die zu katalysierende Reaktion modulierbar. Ein solcher modulierbarer bioorthogonaler Katalysator entspricht dann dem abiotischen Pendant eines natürlichen Enzyms. Mit einem solchen artifiziellen Enzym können bisher undenkbbare oder nur schwer realisierbare Anwendungen in biologischen Milieus durchgeführt werden.

Mit einem schaltbaren Katalysator können komplexe Messsysteme für zellulären Bedingungen entwickelt werden: Zum Beispiel könnte ein niedriger pH-Wert den Katalysator aktivieren, sodass dieser im Folgeschritt einen Farbstoff umsetzt und damit die pH-Wert-Änderung visuell sichtbar wird. Die katalytische Aktivität des Katalysators erzeugt dabei eine Signalverstärkung, sodass mikroskopische Ereignisse auf eine makroskopische Ebene übersetzt werden. Dies ist besonders anschaulich für Strukturen mit einer geringen Konzentration (vgl. DNS-Fragmente oder Kinasen). Mit Hilfe des Katalysators und dessen Signalverstärkung werden theoretisch Einzelmolekülmessungen möglich. Neben einer solchen Anwendung in der chemischen Biologie ist auch die Anwendung in der medizinischen Chemie denkbar. Dabei könnte die Bindung des schaltbaren Katalysators an einen Proteinmarker den Komplex aktivieren, sodass dieser deaktivierte Medikamente wie Alloxandoxorubicin umsetzen kann und so das Zellsterben in einem Tumor einleitet. Eine solche zielgerichtete Krebstherapie ist Gegenstand aktueller Forschung und ein wichtiger Punkt hin zu einer effektiveren, personalisierten Therapie.

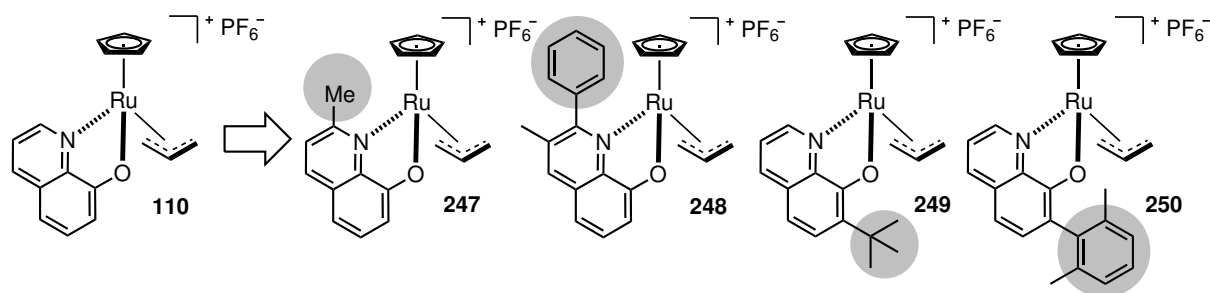


Schema 5.2. Entwicklung eines photosensitiven und eines protonensensitiven Katalysators als Fragestellung für dieses Kapitel.

Zur Machbarkeitsprüfung eines solchen abiotischen Enzyms sollte ein photo- und ein protonensensitiver Komplex dargestellt werden (siehe Schema 5.2). Der Licht-aktivierbare Komplex wird neben der Erhöhung der Handhabbarkeit auch eine zeitlich/räumliche Kontrolle über die Katalyse geben. Der Protonen-aktivierbare Komplex wird die Messung des pH-Wertes ermöglichen.

5.1. Entwicklung des Linkers

Aus dem Schema 5.2 geht hervor, dass für die Synthese der schaltbaren Katalysatoren der zweizählige 8-Hydroxychinolinat-Ligand entweder mit dem Cyclopentadienyl-Liganden oder mit dem inhibierenden, einzähligen Liganden kovalent verbunden werden muss. Damit eine möglichst große Vororganisation gewährleistet wird, sollte der Linker für diese Verknüpfung entweder an Position 2 oder 7 des 8-Hydroxychinolinat-Liganden angebracht



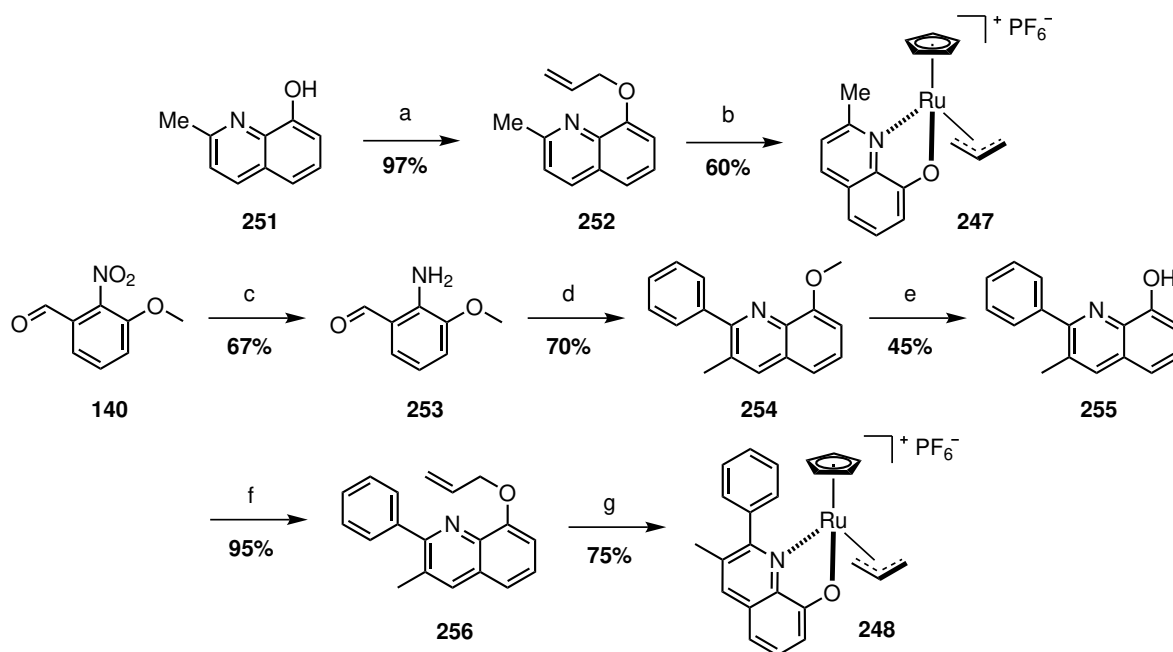
Schema 5.3. Modifikation des 8-Hydroxychinolinat-Gerüsts mit Gruppen zur Linkeranknüpfung in Position 2 und 7.

werden. Der Verknüpfungspunkt befindet sich dabei in direkter Nähe zur freien Bindungsstelle des Metallkomplexes, sodass ein Linker unter Umständen die katalytische Aktivität behindert. Aus diesem Grund sollte zunächst untersucht werden, welche Gruppen für die Linkeranbindung geeignet sind, welche räumliche Orientierung diese einnehmen können und welchen sterischen Anspruch diese Gruppen ausüben dürfen. Dazu sollten die folgenden Komplexe dargestellt werden: 2-Methyl-Komplex **247**, 2-Phenyl-Komplex **248**, 7-*tert*-Butyl-Komplex **249** und 7-Dimethylphenyl-Komplex **250** (siehe Schema 5.3).

Zur Synthese des 2-Methyl-Komplexes **247** wurde die Verbindung **251** mit Allylbromid und Natriumhydrid in den Allylether überführt (siehe Schema 5.4). Der zu 97% isolierte Allyl-Ligand wurde anschließend unter Standardbedingungen mit dem Triacetonitril-Komplex **62** zur Reaktion gebracht, sodass der gewünschte Komplex nach Waschen mit Ethylacetat mit einer Ausbeute von 60% dargestellt werden konnte.

Zur Synthese des 2-Phenyl-Komplexes **248** wurde zu Beginn die Nitroverbindung **140** mit Hilfe von Eisenpulver und Salzsäure zum Amin **253** reduziert (siehe Schema 5.4).^[188] Das zu 67% isolierte Produkt wurde anschließend mit Propiophenon umgesetzt, sodass in einer Friedländer-Reaktion das Chinolin-Gerüst mit einer Ausbeute von 70% aufgebaut werden konnte.^[189] Der so dargestellte Methylether **254** wurde mit Bortribromid zu 45% in den freien Alkohol überführt^[189] und anschließend mit Allylbromid zum entsprechenden Allylether umgesetzt (95%). Der Allyl-Ligand wurde unter Standardbedingungen mit dem Triacetonitril-Komplex **62** zur Reaktion gebracht, sodass nach Waschen mit Dichlormethan der gewünschte Komplex mit einer Ausbeute von 75% isoliert werden konnte.

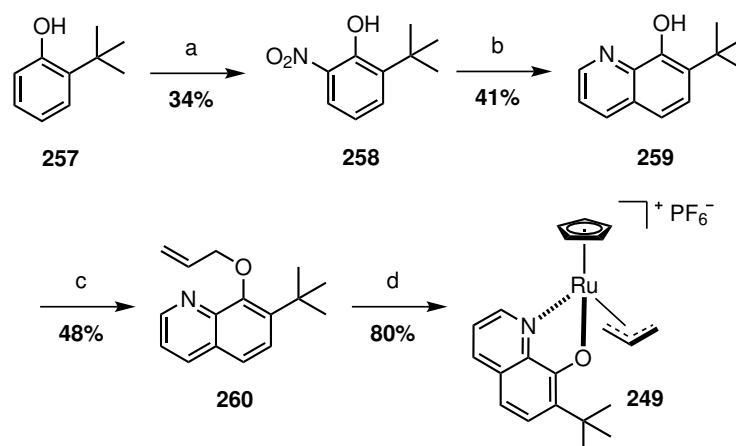
Zur Synthese des 7-*tert*-Butyl-Komplexes **249** wurde zu Beginn 2-*tert*-Butylphenol (**257**) mit rauchender Salpetersäure in Essigsäure nitriert (siehe Schema 5.5).^[190] Die rauchende Salpetersäure entwickelt bei der Zugabe zum Edukt eine starke Reaktionswärme, sodass unter höchster Vorsicht und Eiskühlung gearbeitet werden musste. Anders als beschrieben konnte das Reaktionsgemisch nicht durch Kristallisation aufgereinigt werden. Das Reinprodukt wurde zu 34% nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel erhalten. Die Nitroverbindung **258** wurde mit Hilfe von Palladium auf Kohle und unter Wasserstoffatmosphäre zum entsprechenden Amin reduziert.^[191] Nach Reaktionsende (DC) wurde beobachtet, dass das Produkt schnell oxidierte, sodass auf eine weitere Aufreinigung verzichtet und das Rohprodukt direkt mit Glycerol und Schwefelsäure in einer Skraup-Reaktion umgesetzt wurde.^[192] Dabei wurde die Vorschrift leicht angepasst und nicht wie beschrieben die Nitroverbindung **258** als Oxidationsmittel hinzugegeben. Das Reaktionsgefäß war offen, sodass der entstehende Wasserdampf entweichen konnte und damit die



Schema 5.4. Darstellung des 2-Methyl-Komplexes **247** und des 2-Phenyl-Komplexes **248**. Reaktionsbedingungen: **(a)** **251** (1.0 eq), Allylbromid (2.0 eq), Natriumhydrid (2.0 eq) in DMF bei 23 °C für 2 h; **(b)** **62** (1.0 eq), **252** (1.0 eq) in DCM bei 23 °C für 30 min; **(c)** **140** (1.0 eq), Eisenpulver (10.0 eq) in Salzsäure-/Ethanol bei 110 °C für 6 h; **(d)** **253** (1.0 eq), Propiophenon (1.0 eq), Kaliumhydroxid (0.25 eq) in Ethanol bei 100 °C für 9 h; **(e)** **254** (1.0 eq), Bortribromid (2.0 eq) in DCM bei $-20 \rightarrow 23$ °C für 4 h; **(f)** **255** (1.0 eq), Allylbromid (2.0 eq), Natriumhydrid (2.0 eq) in DMF bei 23 °C für 17 h; **(g)** **62** (1.0 eq), **256** (1.0 eq) in DCM bei 23 °C für 30 min.

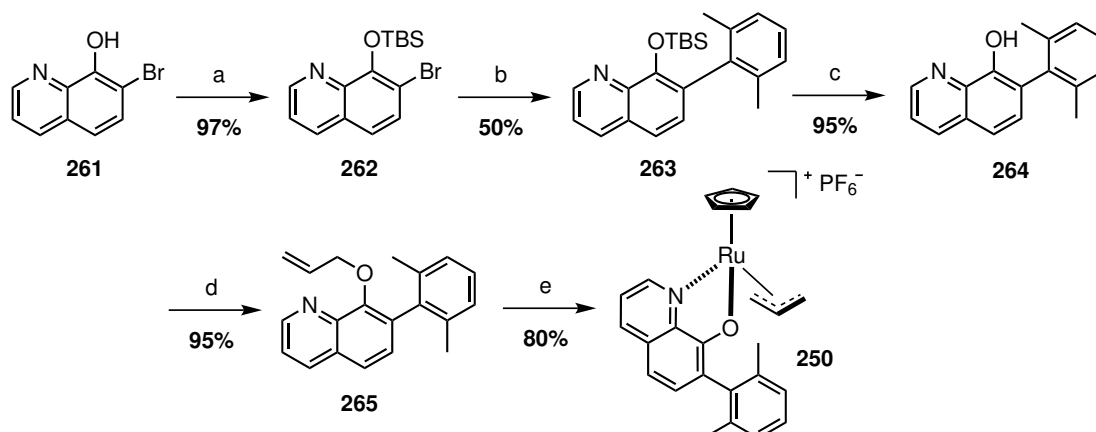
Reaktion hin zum Hydroxychinolin **259** getrieben wurde. Das Reaktionsgemisch wurde anders als beschrieben nicht über Dampfdestillation und Kristallisation aufgereinigt, sondern säulenchromatographisch über Kieselgel, sodass das gewünschte Produkt zu 41% (zwei Stufen) isoliert werden konnte. Anschließend wurde das Hydroxychinolin **259** mit zwei Äquivalenten Allylbromid und Natriumhydrid in Dimethylformamid und bei Raumtemperatur zum Allylether umgesetzt. Dabei zeigte sich neben dem gewünschten Allylether **260** in einem Verhältnis von 1:1 ein Doppelallyl-Nebenprodukt, bei dem *para* zum Allylether ein weiterer Allylrest durch Substitution eingeführt wurde. Dieses Nebenprodukt bildete sich im gleichbleibenden Verhältnis, auch wenn nur ein Äquivalent Allylbromid und eine Reaktionstemperatur von 0 °C verwendet wurde. Das Nebenprodukt konnte nicht säulenchromatographisch über Kieselgel oder über Aluminiumoxid mit Dichlormethan/Hexan oder mit Hexan/Ethylacetat abgetrennt werden. Allerdings konnte überraschenderweise die Aufreinigung mit Hilfe einer Umkehrphase und Wasser/Acetonitril/0.1% Trifluoressigsäure erreicht werden. Nachdem die Säure anschließend durch Flüssigextraktion entfernt wurde, konnte der gewünschte Allylether **260** mit einer Ausbeute von 48% isoliert werden. Der Allyl-Ligand wurde anschließend unter Standardbedingungen mit dem Triacetonitril-Komplex **62** zur Reaktion gebracht, sodass nach Waschen mit Diethylether der gewünschte Komplex **249** zu 80% dargestellt werden konnte.

Zur Synthese des 7-Dimethylphenyl-Komplexes **250** wurde zu Beginn 7-Bromo-8-hydroxychinolin (**261**) als TBS-Ether geschützt (siehe Schema 5.6).^[193] Der TBS-Ether **262** wurde anschließend in einer Suzuki-Reaktion mit der Dimethylbenzylboronsäure umgesetzt, sodass das gewünschte Kupplungsprodukt **263** mit einer Ausbeute von 50% dargestellt



Schema 5.5. Darstellung des 7-*tert*-Butyl-Komplexes **249**. Reaktionsbedingungen: **(a)** **257** (1.0 eq) in Salpetersäure/Essigsäure bei 10 °C für 1 h; **(b)** i) **258** (1.0 eq), Palladium/Kohle (10%), Wasserstoff in Methanol bei 23 °C für 18 h; ii) in Glycerol/Schwefelsäure bei 140 °C für 2 h; **(c)** **259** (1.0 eq), Allylbromid (2.0 eq), Natriumhydrid (2.0 eq) in Dimethylformamid bei 23 °C für 20 h; **(d)** **62** (1.0 eq), **260** (1.0 eq) in DCM bei 23 °C für 30 min.

werden konnte. Die Reaktionsprodukte ließen sich nur schwer voneinander trennen, so dass das Reinprodukt erst nach einer langsamen Eluation über Kieselgel mit DCM/Hexan isoliert werden konnte. Die TBS-Schutzgruppe wurde quantitativ mit Hilfe von Tetrabutylammoniumfluorid entfernt und der freie Alkohol **264** anschließend in den Allylether **265** überführt. Nachdem der Allyl-Ligand zu 95% isoliert wurde, konnte dieser abschließend mit dem Triacetonitril-Komplex **62** unter Standardbedingungen zur Reaktion gebracht werden. Der gewünschte Komplex **250** konnte so nach Waschen mit Diethylether mit einer Ausbeute von 80% dargestellt werden.

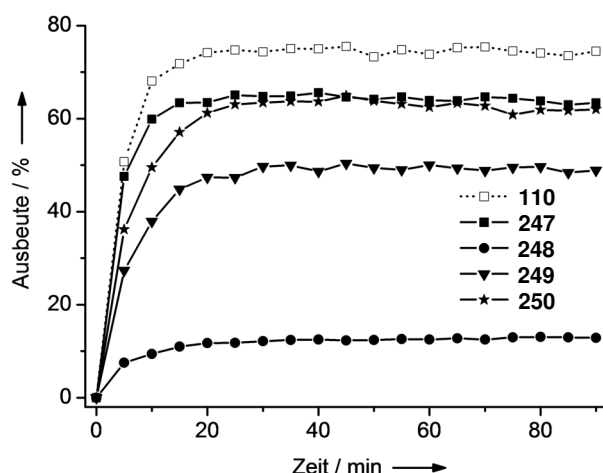


Schema 5.6. Darstellung des 7-Dimethylphenyl-Komplexes **250**. Reaktionsbedingungen: **(a)** **261** (1.0 eq), TBSCl (1.1 eq), Imidazol (1.1 eq) in DCM bei 23 °C für 5 Tage; **(b)** **262** (1.0 eq), 2,6-Dimethylboronsäure (1.5 eq), Kaliumphosphat (3.0 eq), SPhos (0.05 eq), Pd₂(dba)₃ (0.025 eq) in Toluol bei 100 °C für 17 h; **(c)** **263** (1.0 eq), TBAF (3.0 eq) in THF bei 23 °C für 5 min; **(d)** **264** (1.0 eq), Allylbromid (2.0 eq), Natriumhydrid (2.0 eq) in DMF bei 23 °C für 5 h; **(e)** **62** (1.0 eq), **265** (1.0 eq) in DCM bei 23 °C für 30 min.

Anschließend wurden die Komplexe mit den Linker-Modifikationen an Position 2 und 7 in der Aktivierung von Alloc-**59** getestet. Beim 2-Methyl-Komplex **247** wurde aufgrund des geringen sterischen Anspruchs der Methylgruppe nur ein minimal geringerer Umsatz als beim Leitstruktur-Komplex **110** gemessen. Aus der Literatur ist bekannt, dass grö-

ßere funktionelle Gruppen an dieser Position zu einem drastischen Aktivitätsverlust führen.^[119] Deshalb wurde bei der Synthese des 2-Phenyl-Komplexes **248** in *ortho*-Position zum Phenylrest eine Methylgruppe eingeführt, damit dieser orthogonal zum Chinolinrest steht und die freie Bindungsstelle nicht blockiert. Trotz dieser Überlegung zeigte der 2-Phenyl-Komplex einen deutlich geringeren Umsatz. Es wird davon ausgegangen, dass der Phenyl-Rest an dieser Position entweder durch die hohe Elektronendichte des π -Systems die Koordination des Substrates verhindert, oder dass durch den sterischen Anspruch die Komplexgeometrie (Abstoßung mit Cp-Ligand) gestört wird. Der 7-*tert*-Butyl-Komplex **249** und der 7-Dimethylphenyl-Komplex **250** zeigten beide trotz ihrer sterisch anspruchsvollen Modifikation eine zum Leitstruktur-Komplex praktisch unverändert hohe katalytische Aktivität.

A (Reaktionsverlauf)



B (Endpunktbestimmung)

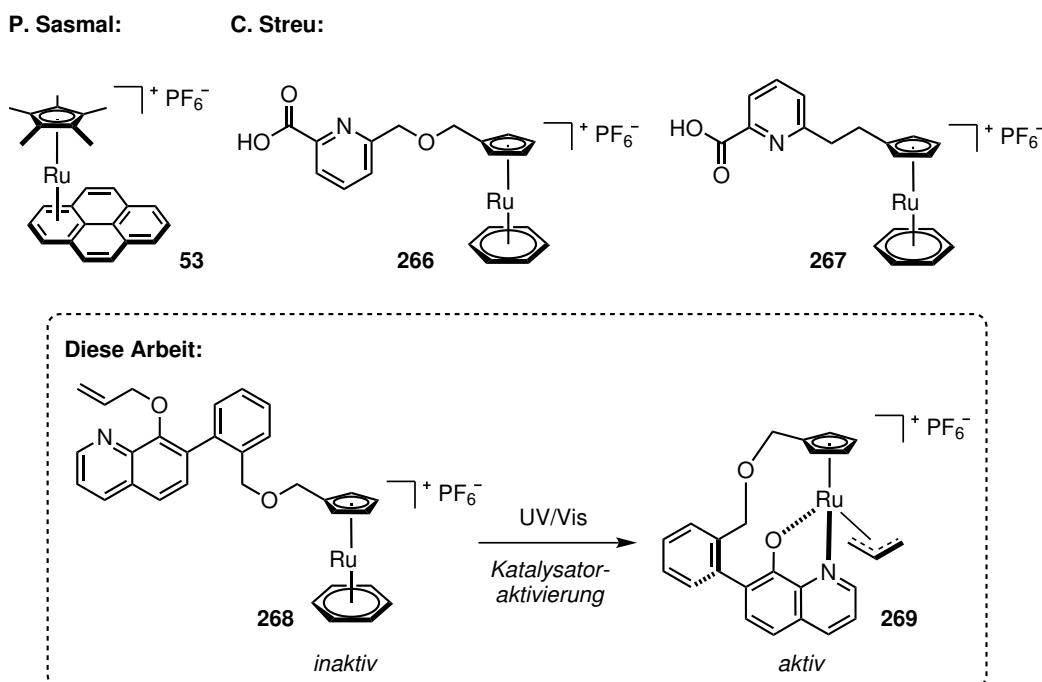
Komplex	UV/Vis	anal. HPLC	
	Ausbeute	Ausbeute	Umsatz
110	71%	56%	56%
247	62%	52%	54%
248	14%	14%	16%
249	50%	56%	60%
250	61%	53%	58%

Abbildung 5.1. Aktivierung von Alloc-59 mit den Komplexen **247**, **248**, **249** und **250** im Vergleich zum 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110**. **(A)** Ausbeute im Reaktionsverlauf über UV/Vis. **(B)** Ausbeute/Umsatz nach Reaktionsende über UV/Vis bzw. analytische HPLC. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2. Details: Tabelle D.38 und D.34.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass besonders die Position 7 dafür geeignet ist funktionelle Gruppen einzuführen ohne die katalytische Aktivität des Komplexes negativ zu beeinflussen. Dies lässt sich hauptsächlich auf die größere Distanz zur freien Bindungsstelle zurückführen. Sollen Reste in direkter Nähe zur freien Bindungsstelle eingeführt werden, so eignet sich vor allem die Position 2. Es wird aber deutlich, dass bei dieser Position nur kleine Reste toleriert werden und größere Reste schnell zu einem Verlust in der katalytischen Aktivität führen.

5.2. Abiotischer Reiz - Lichtaktivierung

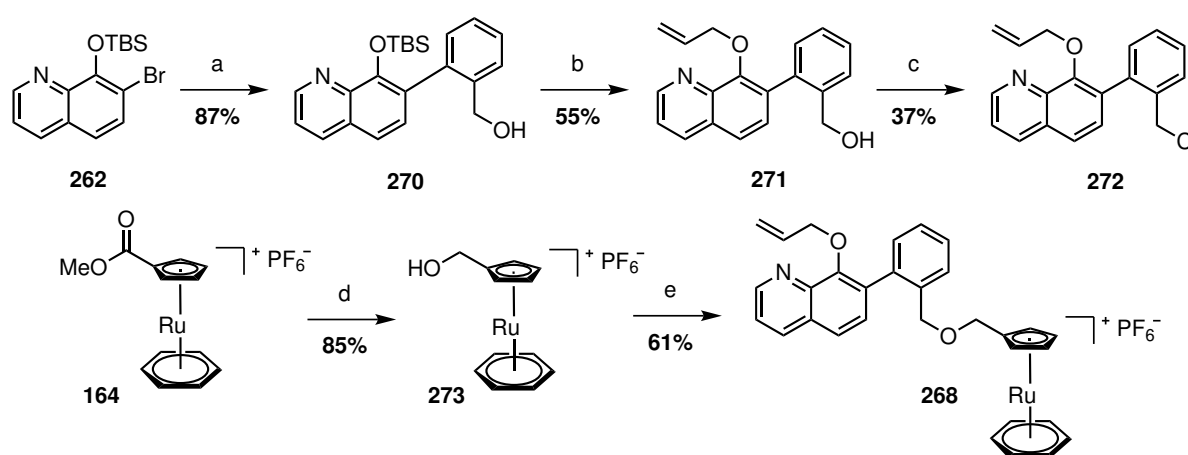
Aus Sicht der chemischen Biologie sowie medizinischen Chemie ist es interessant einen Katalysator zu entwickeln, der auf externe, abiotische Reize wie Licht, Temperatur oder Magnetfelder reagiert. Für diese Art von Katalysator-Aktivierung ist der Sandwich-Komplex $[\text{CpRu}(\text{Benzol})]\text{PF}_6$ entscheidend. Der Benzol-Ligand gibt dem Komplex eine hohe Stabilität, sodass zum Beispiel vielfältige chemische Modifikationen am Komplex oder lange



Schema 5.7. Vergleich verschiedener Licht-aktivierbarer Ruthenium-Komplexe von P. Sasmal und C. Streu sowie der in diesem Kapitel diskutierte Komplex **268**.

Inkubationszeiten im biologischen System durchgeführt werden können. Wenn gewünscht, kann der Benzol-Ligand allerdings unter anderem durch Lichteinwirkung wieder abgespalten werden und durch neue Liganden substituiert werden. Ein solcher photosensitiver Komplex wurde bereits von P. Sasmal entwickelt und in humanen Zellkulturen eingesetzt (siehe Schema 5.7).^[108] Der inaktive Pyren-Komplex **53** wird durch Licht aktiviert und anschließend durch Lösungsmittel koordiniert, sodass der Katalysator dann verschiedene Alloc-Substrate umsetzen kann (siehe Kapitel 2.3.7). Dabei zeigte der aktivierte Komplex allerdings ähnlich wie der strukturhomologe COD-Komplex **52** lediglich eine geringe katalytische Produktivität. Damit eine hohe Aktivität erreicht werden kann, muss also der aktivierte Cp-Komplex nicht durch Lösungsmittel, sondern durch geeignetere Liganden wie dem 8-Hydroxychinolinat-Liganden koordiniert werden. Um dies zu erreichen, muss der zweizählige Ligand kovalent am Cyclopentadienyl gebunden werden. Auf diese Weise kann der 8-Hydroxychinolinat-Ligand nach der Lichtaktivierung am Ruthenium koordinieren und einen zur Leitstruktur **110** vergleichbaren Komplex bilden. Die richtige Wahl des Linkers ist dabei entscheidend und würde zum Beispiel bei einer zu großen Spannung die Komplexbildung unterdrücken. C. Streu versuchte bereits für 8-Carboxychinolinat-ähnliche Komplexe ein solches Linkersystem zu entwickeln (siehe Schema 5.7).^[106] Es konnte aber bei keinem der dargestellten Komplexe **266** und **267** eine katalytische Aktivität nach Bestrahlung beobachtet, oder der aktivierte Komplex isoliert werden. Es wurde unter anderem davon ausgegangen, dass der Linker des aktivierten Komplexes unter einer zu großen Spannung steht. Des Weiteren ist anzunehmen, dass die Linkerverknüpfung an Position 2 des Picolinats nicht geeignet ist, da wie weiter oben für die 8-Hydroxychinolinat-Liganden gezeigt wurde und wie bereits M. Kitamura für die 8-Carboxychinolinat-Komplexe darlegte^[119], diese Position sich zu nah an der freien Bindungsstelle befindet und damit eine Koordination des Substrates hemmt.

Aus den im letzten Abschnitt vorgestellten Ergebnissen zur Linkerentwicklung geht hervor, dass die Position 7 des 8-Hydroxychinolinat-Liganden einen idealen Verknüpfungspunkt für den Linker darstellt. Wird der gewählte Linker im Komplex **268** betrachtet, so wird deutlich, dass das Konzept von C. Streu zur Anbindung an den Cyclopentadienyl-Liganden übernommen wurde. Im Vergleich zum Komplex **266** wurde allerdings der von C. Streu entwickelte Linker mit einem Phenylrest erweitert, um mögliche Spannungen durch die Verbrückung zu reduzieren. Der Phenylrest ist zudem eine gute Verknüpfungsgruppe, da dieser sich bevorzugt orthogonal zum Chinolin-Gerüst anordnet und damit durch eine Vororganisation die Komplexbildung erleichtert.

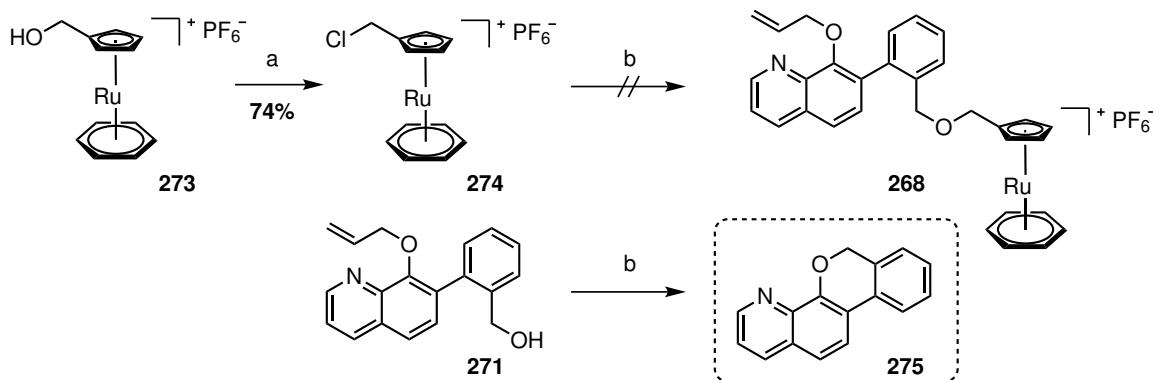


Schema 5.8. Darstellung des Komplexes **268**. Reaktionsbedingungen: **(a)** **262** (1.0 eq), 2-(Hydroxymethyl)-phenylboronsäure (1.2 eq), Kaliumphosphat (3.0 eq), Bis(dibenzylidenacetone)palladium (0.1 eq), SPhos (0.2 eq) in Toluol bei 100 °C für 24 h; **(b)** i) **270** (1.0 eq), TBAF (1.2 eq) in THF bei 23 °C für 15 min; ii) Allylbromid (1.0 eq), Natriumhydrid (1.0 eq) in DMF bei 23 °C für 18 h; **(c)** **271** (1.0 eq), Thionylchlorid (3.0 eq) in Acetonitril bei 0 → 23 °C für 2 h; **(d)** **164** (1.0 eq), Lithiumaluminiumhydrid (5.0 eq) in THF bei 23 °C für 3 Tage; **(e)** **272** (1.0 eq), **273** (1.0 eq), Natriumhydrid (1.0 eq) in DMF bei 23 °C für 23 h.

Zur Synthese des photoaktivierbaren Komplexes **268** wurde zu Beginn das TBS-geschützte 7-Bromohydroxychinolin **262**^[193] in einer Palladium-vermittelten Suzuki-Reaktion mit der 2-(Hydroxymethyl)phenylboronsäure umgesetzt, sodass das gewünschte Kreuzkupplungsprodukt **270** zu 87% isoliert werden konnte (siehe Schema 5.8). Nachdem der Silylether mit Hilfe von TBAF entfernt wurde, konnte das Produkt aufgrund der hohen Polarität nicht über Kieselgel aufgereinigt werden. Es wurde versucht die Nebenprodukte durch Flüssigextraktion mit Ammoniumchlorid-Lösung und Ether zu entfernen. Dabei konnte allerdings der Silylalkohol nicht vollständig entfernt werden, sodass bei der Folgereaktion das Rohprodukt verwendet wurde. Zur Darstellung des Allylethers **271** wurde der entschützte Alkohol mit einem Äquivalent Allylbromid und Natriumhydrid zur Reaktion gebracht. Dabei konnte der phenolische Alkohol gegenüber dem Methylalkohol selektiv umgesetzt werden, sodass der gewünschte Allylether zu 55% isoliert werden konnte. Der Methylalkohol wurde mit Thionylchlorid zur Reaktion gebracht, sodass nach erfolgreicher Substitution das Methylchlorid **272** (37%) dargestellt werden konnte. Anschließend wurde in einem zweiten Synthesepfad der Methylester-Komplex **164** mit Hilfe von Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Damit ein vollständiger Umsatz möglich war, mussten fünf Äquivalente des Hydrides eingesetzt und eine Reaktionszeit von drei Tagen eingehalten werden. Nach vollständigem Umsatz wurde das Gemisch auf 0 °C gekühlt und langsam mit Wasser verdünnt. Stieg die Temperatur zu stark an, oder wurde Säure zum Reaktionsabbruch verwendet,

so wurde eine Dehydroxylierung zum Nebenprodukt $[(\text{CpMe})\text{Ru}(\text{Benzol})]\text{PF}_6$ beobachtet. Nachdem die Aluminiumprodukte durch Zentrifugation abgetrennt wurden, konnte das Produktgemisch über Kieselgel mit Acetonitril/Wasser/Kaliumnitrat eluiert werden. Die gewünschten Fraktionen wurden bei Raumtemperatur eingengt, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und der Komplex mit Ammoniumhexafluorophosphat ausgefällt. Das Produkt zeigte dabei eine hohe Wasserlöslichkeit, sodass beim Ausfällen mit einer möglichst konzentrierten Lösung und unter Kühlung gearbeitet werden musste. Auf diese Weise konnte der Methylalkohol-Komplex **273** zu 85% dargestellt werden. Die von C. Streu vorgestellte Syntheseroute über den Aldehyd-Komplex $[(\text{CpC}(\text{O})\text{H})\text{Ru}(\text{Benzol})]\text{PF}_6$ und einer Reduktion mit Natriumborhydrid führte lediglich zu einer Ausbeute von 28%.^[106] Der so dargestellte Methylalkohol-Komplex **273** wurde abschließend mit dem Methylchlorid **272** und Natriumhydrid umgesetzt, sodass der gewünschte Komplex **268** mit einer Ausbeute von 61% isoliert werden konnte.

In einer alternativen Route wurde versucht den photoaktivierbaren Komplex **268** aus dem Methylchlorid-Komplex **274** und dem Methylalkohol **271** darzustellen (siehe Schema 5.9). Dazu wurde der Methylalkohol-Komplex **273** mit Thionylchlorid umgesetzt, sodass nach Waschen mit Wasser und Fällern mit Ammoniumhexafluorophosphat der Methylchlorid-Komplex zu 74% isoliert werden konnte.^[106] In der anschließenden Ethersynthese mit dem Methylalkohol **271** und Natriumhydrid konnte der gewünschte Komplex **268** allerdings nicht dargestellt werden. Wurde die Reaktion bei 23 °C durchgeführt, so zeigte sich kein Umsatz. Als die Temperatur auf 40 °C erhöht wurde, reagierte der Allylether in einer intramolekularen Zyklisierung ab, sodass lediglich das Nebenprodukt **275** quantitativ isoliert werden konnte.



Schema 5.9. Alternativroute zur Darstellung des Komplexes **268**. Reaktionsbedingungen: **(a)** **273** (1.0 eq), Thionylchlorid (3.0 eq) in Acetonitril bei 0 → 23 °C für 2 h; **(b)** **274** (1.0 eq), **271** (1.5 eq), Natriumhydrid (2.5 eq) in DMF bei 40 °C für 17 h.

Um zu überprüfen, ob das richtige Linkerkonzept gewählt wurde, sollte der photoaktivierbare Komplex **268** in den aktivierten Komplex **269** überführt und dieser dann isoliert werden. Dazu wurde der Präkatalysator **268** in Acetonitril gelöst und unter Stickstoff mit UV-Licht bestrahlt. Dabei sollte der Benzol-Ligand abgespalten werden und der gebundene Hydroxychinolin-Ligand am Ruthenium koordinieren, sodass der Komplex **269** gebildet wird. Zur Aktivierung wurde eine intensive UV-Quelle (Quecksilberdampflampe mit 700 W Leistung) verwendet. Erst nach einer langen Bestrahlungszeit von 30 Minuten konnte ein vollständiger Umsatz mit Hilfe von NMR-Spektroskopie beobachtet werden. Die hochaufgelöste massenspektrometrische Analyse (HRMS) des Reaktionsge-

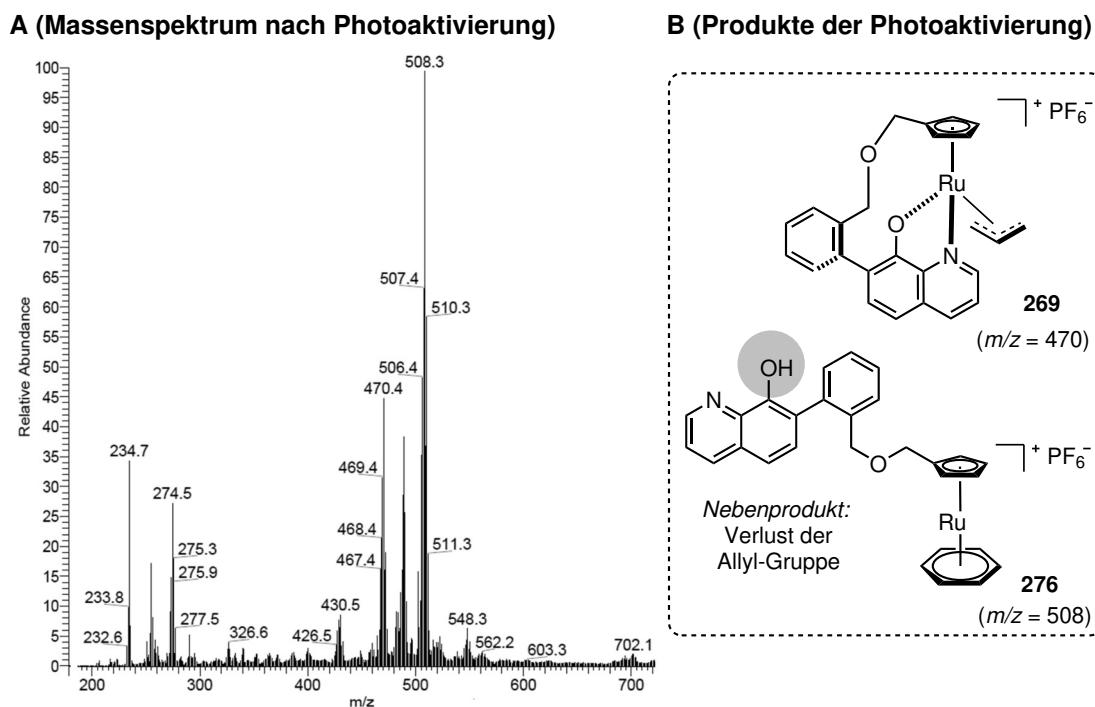


Abbildung 5.2. Photoaktivierung des Sandwich-Komplexes **268** zum Komplex **269**.

misches zeigte, dass während der Bestrahlung vermutlich das gewünschte Produkt **269** gebildet werden konnte (siehe Abbildung 5.2). Neben dem aktivierten Komplex zeigten sich aber auch verschiedene Nebenprodukte, sodass das gewünschte Produkt nicht als Reinverbindung isoliert werden konnte und damit kein aussagekräftiges NMR-Spektrum vorliegt. Die Produktvielfalt wird auf zwei Probleme zurückgeführt: Zum einen ist der Allylether thermisch instabil und bildet bei zu hoher Temperatur ($40\text{ }^{\circ}\text{C}$) den freien Alkohol **276**. Zum anderen kann nicht nur der Metallkomplex durch das UV-Licht angeregt werden, sondern auch der organische Rest, wodurch Bindungsbrüche zu erwarten sind. Das Massenspektrum des Produktgemisches zeigt, dass das deallylierte Produkt ($m/z = 508$) mit der größten Häufigkeit auftritt und danach erst der gewünschte Komplex ($m/z = 470$), sodass eine Ausbeute von etwa 20% resultierte.

Trotz des Problems den Benzol-Liganden effizient entfernen und damit den Komplex **269** in einer hohen Ausbeute darstellen zu können beziehungsweise zweifelsfrei charakterisieren zu können, wurde das erhaltene Produktgemisch in der Aktivierung von Alloc-**59** getestet (siehe Abbildung 5.3). Interessanterweise zeigte sich dabei eine relativ hohe Aktivität. Obwohl lediglich ein Produktgemisch und nicht das Reinprodukt eingesetzt wurde, konnte eine Ausbeute von 8% beobachtet werden. Wird in Betracht gezogen, dass der aktive Komplex nur zu etwa 20% vorliegt, kann davon ausgegangen werden, dass das Reinprodukt einen Umsatz von etwa 40% erreichen würde. Damit liegt die theoretische Produktivität in der Größenordnung des Leitstruktur-Komplexes **110**. In Kontrollexperimenten konnte des Weiteren gezeigt werden, dass der Komplex **268** bei Abwesenheit von Licht wie zu erwarten nicht aktiv ist. Eine Aktivierung des Substrates durch die identifizierten Nebenprodukte (hauptsächlich Ruthenium-Sandwich-Komplexe) ist unwahrscheinlich, kann aber nicht vollständig ausgeschlossen werden.

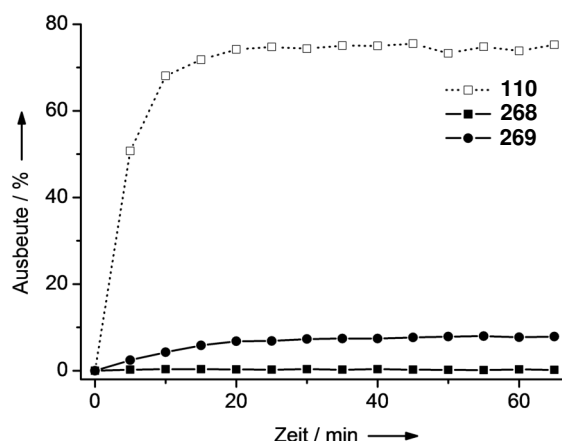


Abbildung 5.3. Aktivierung von Alloc-59 mit dem bereits aktivierten Komplex **269** und dem Präkatalysator **268** in einer Dunkelreaktion. Ausbeute über die Fluoreszenzintensität bestimmt. Reaktionsbedingungen und Details: Tabelle D.35.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Aktivierung des Präkatalysator **268** mit UV-Licht unter Schutzgas und in Acetonitril nur zum Teil gelang. Damit konnte der Komplex **269** nicht als Reinstoff isoliert werden. Die durchgeführten Aktivitätsexperimente mit dem Produktgemisch sind dennoch wichtig, da sie einen Hinweis darauf geben, dass der gewählte Linker zwischen dem 8-Hydroxychinolinat- und dem Cyclopentadienyl-Liganden eine Komplexbildung nach Photoaktivierung unterstützt und dass durch die Verknüpfungsart die katalytische Aktivität vermutlich nicht negativ beeinflusst wird. Es ist deutlich geworden, dass für eine Aktivierung mit UV-Licht der Benzol-Ligand nicht geeignet ist, da dieser nur schwer zu substituieren war und während der Photolyse die Zersetzung des Komplexes beobachtet wurde.

5.3. Biotischer Reiz - Protonenaktivierung

Neben einer externen, abiotischen Aktivierung durch Licht, Temperatur oder Magnetfelder ist vor allem die Komplexaktivierung durch biologische Reize interessant, wie zum Beispiel durch DNS-Bindung oder durch eine pH-Wert Änderungen. Ein einfaches Modellsystem, das aber auf viele biologische/medizinische/technologische Probleme angewendet werden kann, ist die (De-)Protonierung des inhibierenden Liganden. Ein solches System wurde bereits von S. Herzon beschrieben und umfasst einen Ruthenium-Komplex (**277**), der mit Hilfe eines intramolekularen Amin-Liganden reversibel geschaltet werden kann.^[194] Es wurde berichtet, dass der Amin-Ligand durch seine Koordination die Katalyse inhibiert und dass nach Protonierung die Koordination zum Ruthenium gelöst wird und damit das Alkin-Substrat umgesetzt werden kann. Analog zu diesem Konzept wurde für die hier gewählten Komplexe ebenfalls ein tertiäres Amin als inhibierender Ligand gewählt (siehe Abbildung 5.4). Anders als beim photosensitiven Komplex **268** wurde der Amin-Ligand jedoch nicht über die Position 7 sondern über die Position 2 mit dem 8-Hydroxychinolinat-Gerüst verknüpft, da diese deutlich näher zur freien Bindungsstelle liegt. Damit die richtige Linkerlänge für den protonenaktivierbaren Komplex gefunden werden konnte, sollten zwei verschiedene Linkerlängen (3C: **278** oder 4C: **279**) synthetisiert werden.

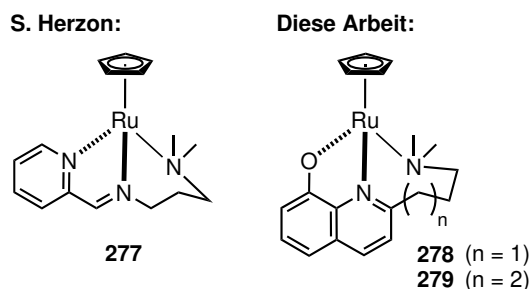
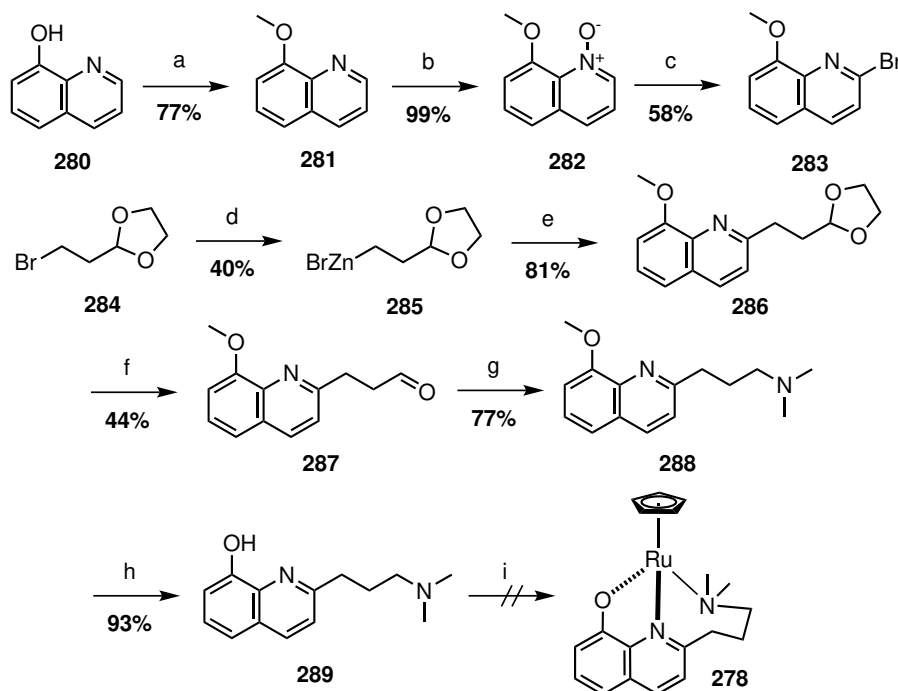


Abbildung 5.4. Vergleich zwischen dem protonaktivierbaren Komplex **277** von S. Herzon sowie der hier vorgestellten Komplexen **278** und **279** mit einem analogen Ligandenkonzept.

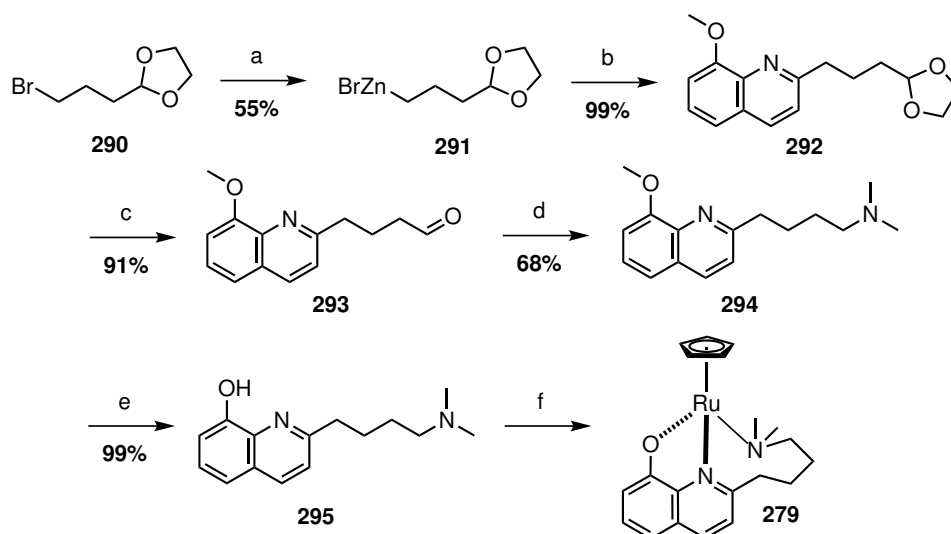
Zur Synthese des Komplexes **278** wurde zu Beginn 8-Hydroxychinolin (**280**) in den Methylether **281** überführt und anschließend mit Hilfe von mCPBA zum *N*-Oxid **282** umgesetzt (siehe Schema 5.10).^[195,196] Dabei wurde anders als beschrieben nur 1.1 Äquivalente des Oxidationsmittels gewählt und bei der wässrigen Aufreinigung statt der 6 M Kaliumhydroxid-Lösung eine mildere Natriumhydrogencarbonat-Lösung verwendet, sodass die Ausbeute von 48% auf einen quantitativen Umsatz gesteigert werden konnte. Das *N*-Oxid wurde mit Toluolsulfonsäureanhydrid aktiviert und mit Tetrabutylammoniumbromid zur Reaktion gebracht, sodass nach einer nukleophilen aromatischen Substitution das entsprechende Bromid **283** zu 58% dargestellt werden konnte. Anschließend wurde das Bromid in einer Negishi-Reaktion mit dem Zink-Organyl **285** umgesetzt. Das Zink-Organyl wurde aus dem entsprechenden Bromid **284** sowie Zink synthetisiert.^[197] Dazu wurde nach Reaktionsabschluss das Reaktionsgemisch unter Stickstoffatmosphäre durch einen Spritzenfilter filtriert und im Anschluss, zur Bestimmung der Organyl-Konzentration, das Filtrat nach der Knochel-Methode mit Iod titriert.^[198] Nachdem das Kreuzkupplungsprodukt **286** mit einer Ausbeute von 81% isoliert werden konnte, wurde die Acetalschutzgruppe entfernt. Das Acetal war ungewöhnlich stabil, sodass zur Entschützung konzentrierte Salzsäure und eine erhöhte Temperatur verwendet werden musste. Nach 23 Stunden bei 70 °C wurde ein vollständiger Umsatz beobachtet und der freie Aldehyd **287** mit einer Ausbeute von 44% isoliert. Als eine der Nebenreaktionen konnte die Aldolkondensation des entschützten Aldehyden identifiziert werden. Der Aldehyd wurde anschließend mit Dimethylamin und Natriumcyanoborhydrid zur Reaktion gebracht, sodass in einer reduktiven Aminierung das Dimethyl-Produkt **288** zu 77% dargestellt werden konnte. Die Methylether-Schutzgruppe wurde mit Hilfe von Bortribromid entfernt. Dabei musste ein Reagenzüberschuss (fünf Äquivalente) und eine relativ hohe Reaktionstemperatur (23 °C) eingesetzt werden. Der dabei zu 93% isolierte Ligand **289** wurde abschließend mit dem Triacetonitril-Komplex **62** zur Reaktion gebracht. Wurde bei der Reaktion keine Base zugesetzt, so war die Komplexbildung unvollständig und im Massenspektrum des Reaktionsgemischen konnte neben der gewünschten Masse ($m/z = 397$) hauptsächlich die Masse des Triacetonitril-Komplexes ($m/z = 290$) beobachtet werden (**62:278** = 10:1). Wurde hingegen Natriumhydrid als Base zugesetzt so konnte der gewünschte Komplex mit einer größeren Ausbeute gebildet werden. Allerdings zeigte sich auch hier immer noch eine unvollständige Reaktion (**62:278** = 2:1). Dadurch, dass die Masse des Komplexes **278** nachgewiesen werden konnte, kann gesagt werden, dass der labile Amin-Ligand wie gewünscht in der Lage ist das Metallzentrum zu koordinieren. Die unvollständige Reaktion zeigt allerdings auch, dass vermutlich der Linker zu kurz ist und durch die zu große Spannung der Komplex nicht bevorzugt gebildet werden kann.



Schema 5.10. Darstellung des Komplexes **278**. Reaktionsbedingungen: **(a)** **280** (1.0 eq), Methyljodid (2.0 eq), Kaliumcarbonat (2.0 eq) in Aceton bei 23 °C für 20 h; **(b)** **281** (1.0 eq), mCPBA (2.0 eq) in DCM bei 0 → 23 °C für 20 h; **(c)** **282** (1.0 eq), Tetrabutylammoniumbromid (1.5 eq), Toluolsulfonsäureanhydrid (1.0 eq), Molsieb (4 Å) in DCM bei 23 °C für 72 h; **(d)** **284** (1.0 eq), Zink (1.5 eq), Iod (0.05 eq) in DMA bei 80 °C für 24 h; **(e)** **283** (1.0 eq), **285** (1.2 eq), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0.05 eq) in DMA bei 40 °C für 24 h; **(f)** **286** (1.0 eq) in Salzsäure (37%) bei 70 °C für 23 h; **(g)** **287** (1.0 eq), Dimethylamin (2.0 eq), Natriumcyanoborhydrid (2.0 eq), Essigsäure (1.0 eq) in Wasser/Acetonitril bei 23 °C für 3 Tage; **(h)** **288** (1.0 eq), Bortribromid (5.0 eq) in DCM bei 23 °C für 19 h; **(i)** **62** (1.0 eq), **289** (1.0 eq), Natriumhydrid (1.0 eq) in DCM bei 23 °C für 30 min.

Aufgrund der vermutlich zu großen Ringspannung im Komplex **278** sollte nun der Komplex **279** dargestellt werden, der einen auf vier Kohlenstoffatome verlängerten Linker besitzt (siehe Schema 5.11). Dazu wurde das Zink-Organyl **291** entsprechend aus dem Butylbromid **290** dargestellt, sodass nach der Kreuzkupplung das Acetal **292** quantitativ isoliert werden konnte. Im Gegensatz zum kürzeren Linker ließ sich das Acetal diesmal unter milden Bedingungen mit verdünnter Salzsäure und bei Raumtemperatur entschützen, sodass der freie Aldehyd **293** mit einer Ausbeute von 91% dargestellt werden konnte. Nachdem der Aldehyd in einer reduktiven Aminierung in das Dimethylamin **294** (68%) überführt und der Methylether mit Bortribromid entfernt wurde, konnte der gewünschte Ligand **295** quantitativ isoliert werden. Als schließlich der Ligand mit dem Triacetonitril-Komplex **62** in Dichlormethan ohne Base umgesetzt wurde, zeigte sich im Massenspektrum, analog zum kurzketigen Komplex **278**, kein vollständiger Umsatz (**62:279** = 10:1). Wurde hingegen Natriumhydrid als Base zugegeben, so lief die Reaktion vollständig zum gewünschten Komplex **279** ab. Wie in Abbildung 5.5 gezeigt, kann im Massenspektrum des Reaktionsgemisches kein Signal mehr für den freien Liganden ($m/z = 245$) gefunden werden und das Signalverhältnis der Metallkomplexe ist deutlich zum gewünschten Produkt hin verschoben (**62:279** = 1:4).

Es ist anzumerken, dass die NMR-Untersuchung aller Komplexe mit DMSO- D_6 , DCM- D_2 , Aceton- D_6 und Acetonitril- D_3 nicht hilfreich war, da nur stark verbreiterte Signalsätze auf-



Schema 5.11. Darstellung des Komplexes **279**. Reaktionsbedingungen: **(a)** **290** (1.0 eq), Zink (1.5 eq), Iod (0.05 eq) in DMA bei 80 °C für 24 h; **(b)** **283** (1.0 eq), **291** (1.2 eq), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0.05 eq) in DMA bei 40 °C für 24 h; **(c)** **292** (1.0 eq) in Salzsäure (5%) bei 23 °C für 2 h; **(d)** **293** (1.0 eq), Dimethylamin-Hydrochlorid (2.0 eq), Natriumcyanoborhydrid (2.0 eq), Natriumacetat (1.0 eq) in Wasser/-Acetonitril bei 23 °C für 3 Tage; **(e)** **294** (1.0 eq), Bortribromid (5.0 eq) in DCM bei 23 °C für 4 h; **(f)** **295** (1.0 eq), **62** (1.0 eq), Natriumhydrid (1.0 eq) in DCM bei 23 °C für 30 min.

gezeichnet werden konnten. Lediglich beim Komplex **279** konnte in DMSO- D_6 ein Teil der gewünschten Signale identifiziert werden, sodass die Ergebnisse aus der massenspektrometrischen Analyse unterstützt werden (siehe Abbildung D.41). Es konnte nicht zweifelsfrei geklärt werden, warum die Signale so stark verbreitert sind. Ein möglicher Grund könnte eine paramagnetische Verbindung gewesen sein, die die Spinnrelaxation verkürzte und damit eine Signalverbreiterung erzeugte. Eine solche paramagnetische Verbindung kann unter anderem durch die Koordination von Sauerstoff entstehen. Interessanterweise konnte mit dem Signal bei $m/z = 443$ im Massenspektrum ein entsprechender Komplex nachgewiesen werden, da dieses dem Komplex **296** entspricht (siehe Abbildung 5.5). Eine solche Sauerstoff-koordinierte Spezies konnte bisher noch bei keinem der dargestellten Verbindungen nachgewiesen werden und ist ein weiterer indirekter Beweis für den oxidativen Deaktivierungsmechanismus der Ruthenium-Komplexe.

Abschließend wurde die katalytische Aktivität des Komplexes **279** in der Aktivierung von Alloc-**59** untersucht. Dabei wurde der Reaktionsverlauf bei verschiedenen pH-Werten aufgezeichnet und mit dem Leitstrukturkomplex **110** verglichen (siehe Abbildung 5.6A). Wenn der Amin-Ligand eine schaltende Funktion besitzt, dann sollte bei hohen pH-Werten der Ligand deprotoniert vorliegen, sodass dieser am Metall-Zentrum koordiniert und damit entsprechend keine Aktivierung des Alloc-Substrates beobachtet werden kann. Bei niedrigen pH-Werten hingegen sollte der Amin-Ligand die Koordinationsstelle nach erfolgreicher Protonierung wieder freigeben, sodass der aktivierte Komplex eine zum Leitstrukturkomplex **110** ähnliche katalytische Effizienz besitzt. Wird nun der Umsatz des Alloc-Substrates betrachtet, so zeigt sich für den Komplex **279** eine starke lineare Korrelation in Abhängigkeit zur Protonenkonzentration. Wie zu erwarten, wurde eine Abnahme der katalytischen Produktivität mit steigendem pH-Wert beobachtet, sodass bei einem pH-Wert von 9 eine um etwa 70% geringere Ausbeute gemessen werden konnte, als bei einem pH-Wert von 5. Beim Leitstrukturkomplex hingegen konnte nur eine schwache Korrelation beobachtet

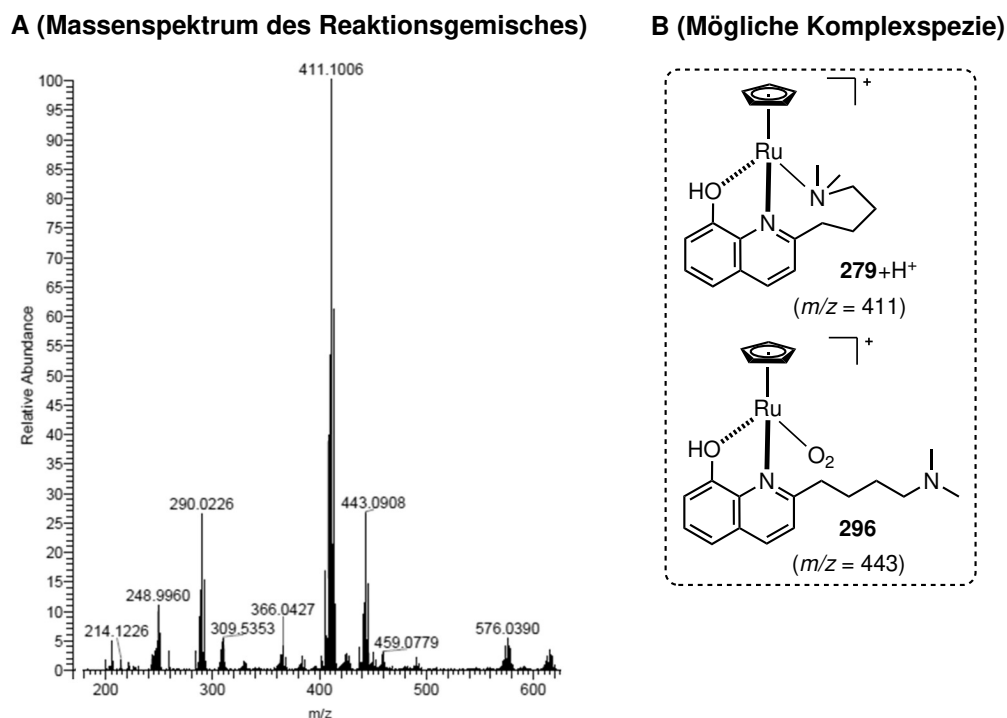


Abbildung 5.5. Massenspektrometrische Analyse des Reaktionsgemisches für **279**.

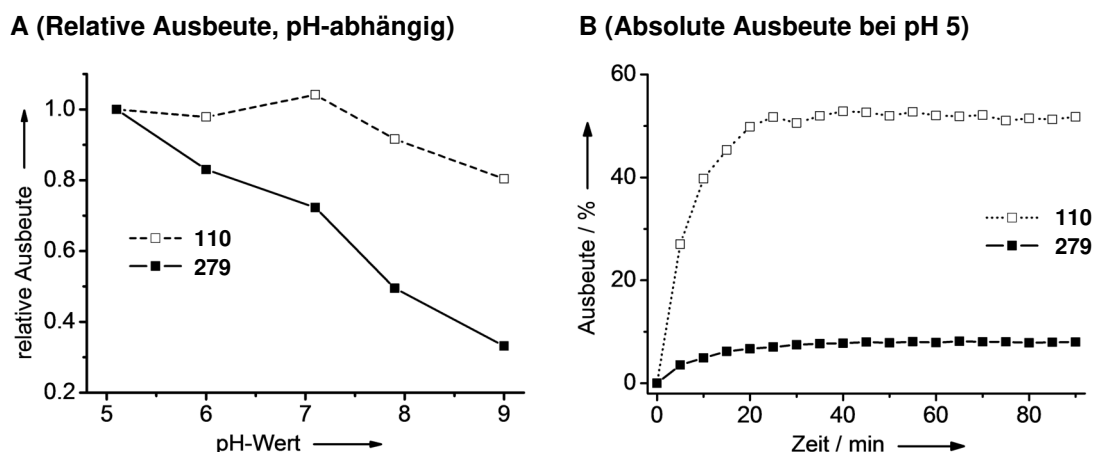


Abbildung 5.6. Aktivierung von Alloc-**59** mit dem Komplex **279** im Vergleich zum 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110**. **(A)** Angabe der relativen Ausbeute nach 90 Minuten in Abhängigkeit zum pH-Wert. **(B)** Angabe der absoluten Ausbeute im zeitlichen Verlauf bei einem pH-Wert von 5. Ausbeute über die Fluoreszenzintensität bestimmt. Reaktionsbedingungen und Details: Tabelle D.36 und D.37.

werden, sodass hier bei einem pH-Wert von 9 noch eine Aktivität von über 80% beobachtet werden konnte. Obwohl die katalytische Aktivität wie gewünscht mit steigendem pH-Wert abnahm, so konnte allerdings auch bei einem hohen pH-Wert von 9 noch eine Ausbeute von 30% beobachtet werden. Daraus wird geschlossen, dass der Amin-Ligand zu schwach am Ruthenium koordiniert, um die Substratbindung vollständig zu inhibieren. Des Weiteren muss angemerkt werden, dass auch bei einem niedrigen pH-Wert von 5 der Komplex **279** eine deutlich geringere katalytische Aktivität besitzt als der Leitstrukturkomplex (siehe Abbildung 5.6B). Dies spricht dafür, dass das Amin und dessen Linker die freie Bindungsstelle vermutlich stärker blockieren als vermutet.

6. Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Dissertation wurde die Entwicklung von Katalysatoren für die chemische Aktivierung Alloc-geschützter Amine beschrieben. Es sollte geklärt werden, ob die bereits bekannten Ruthenium-Katalysatoren durch Ligandenmodifikation oder durch Hybridisierung mit Makrostrukturen weiter optimiert werden können. Die katalytische Effizienz in einem biologischen System sollte dabei weiter gesteigert und die Zytotoxizität gering gehalten werden. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob ein reizesensitiver, schaltbarer Komplex mit Hilfe eines inhibierenden Liganden dargestellt werden kann, so dass ein abiotisches Enzym resultiert.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass durch Ligandenmodifikationen des bekannten Komplexes $[\text{Cp}(\text{R-QA})\text{Ru}(\text{Allyl})]\text{PF}_6$ (vgl. Komplex **68**; QA = 2-Carboxyquinolinat) neue und stabile Ruthenium-Verbindungen synthetisiert werden konnten. Es wurde aber deutlich, dass unter den gewählten biologischen Bedingungen nur wenige dieser Komplexe potente Katalysatoren für die Aktivierung der Alloc-Substrate sind. Unter den getesteten Verbindungen erreichte lediglich der 8-Hydroxyquinolinat-Komplex **110** ei-

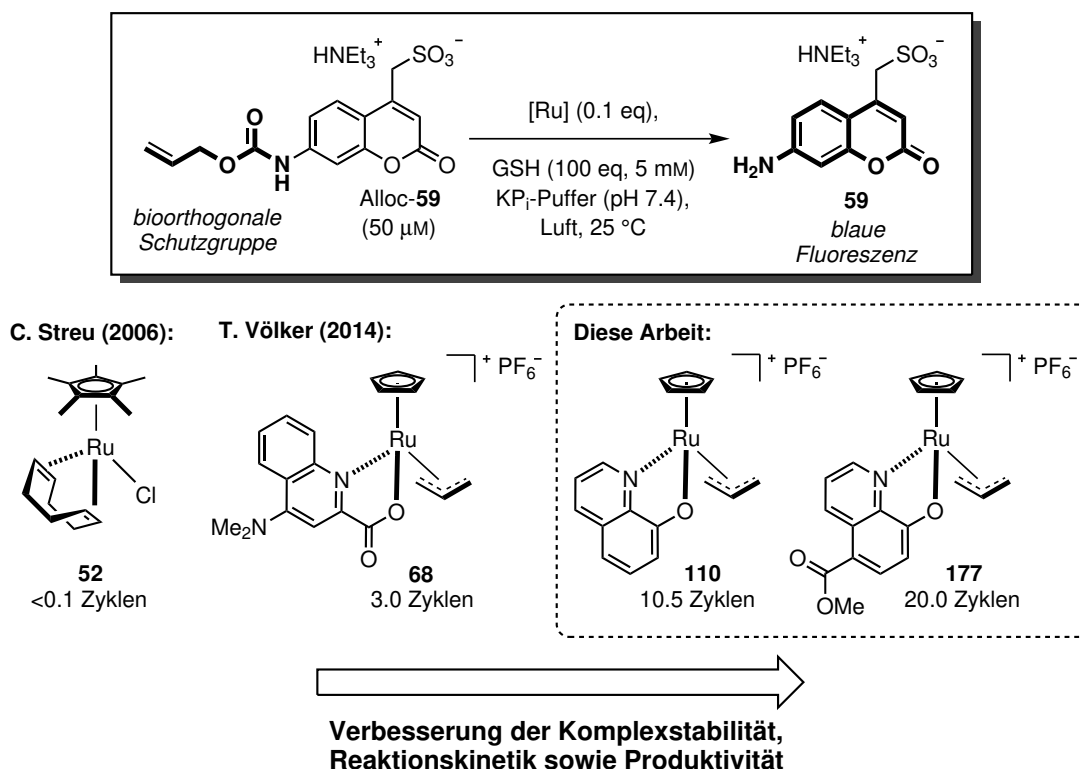


Abbildung 6.1. Vergleich der bekannten Ruthenium-Komplexe der ersten (C. Streu) und zweiten (T. Völker) Generation mit dem in dieser Arbeit entwickelten 5-Methylester-Komplex **177**. Alle Komplexe sind unter biologischen Bedingungen Katalysatoren für die chemische Aktivierung Alloc-geschützter Amine.

ne größere Produktivität als die aus meiner Masterarbeit bekannten 2-Carboxychinolinat-Komplexe. Durch die Einführung elektronenziehender Reste an Position 5 des 8-Hydroxychinolinat-Liganden wurden die Eigenschaften des Ruthenium-Zentrums fein eingestellt, sodass mit dem 5-Methylester-Komplex **177** die katalytische Effizienz noch weiter gesteigert werden konnte. Eine Untersuchung der katalytischen Kennzahlen zeigte, dass im Vergleich zum Dimethylamino-Komplex **68** die Wechselzahl, die Komplexstabilität sowie die Produktivität deutlich erhöht werden konnte (siehe Abbildung 6.1). Obwohl der Dimethylamino-Komplex bereits äußerst leistungsfähig ist, konnte für den 5-Methylester-Komplex dennoch ein siebenfach größerer Umsatz und eine dreifach schnellere Kinetik beobachtet werden. Mit einer Geschwindigkeitskonstanten k_2 von $578 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ist damit das neue Katalysator-Substrat-Paar eine der schnellsten bekannten bioorthogonalen Aktivierungsreaktionen. Als Resultat konnte unter den Evaluierungsbedingungen (Phosphatpuffer mit 5 mM Glutathion und unter Luftsauerstoff) das niedrigkonzentrierte Alloc-Coumarin (Alloc-**59**; $50 \text{ }\mu\text{M}$) selbst mit einer Katalysatorbeladung von nur 10% zu 89% aktiviert werden. Aufgrund der schnellen Reaktionskinetik wurden dabei 50% des fluorogenen Substrates bereits nach fünf Minuten umgesetzt.

Der neue 5-Methylester-Komplex zeigte nicht nur unter den biologisch relevanten Bedingungen der Evaluierungsreaktion eine hohe katalytische Effizienz, sondern auch in Blutserum und in menschlichen Zellkulturen. In unverdünntem, fetalen Kälberserum konnte trotz der herausfordernden Bedingungen eine Ausbeute von 30% sowie eine Geschwin-

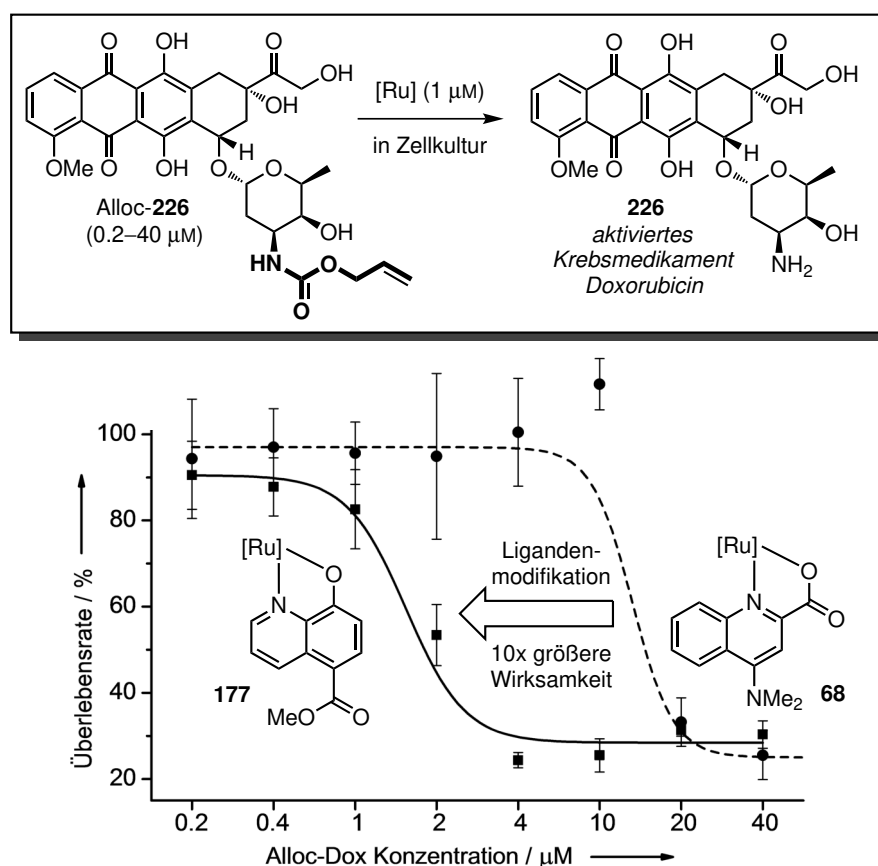


Abbildung 6.2. Vergleich des neuen 5-Methylester-Komplexes **177** zum Dimethylamino-Komplex **68** in der Aktivierung des Alloc-geschützten Doxorubicins in menschlichen Zellkulturen.

digkeitskonstante k_2 von $30 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ erreicht werden. In menschlichen Zellkulturen wurde für den 5-Methylester-Komplex während der Aktivierung des Alloc-geschützten Doxorubicins (Alloc-**226**) eine zehnfach gesteigerte Wirksamkeit im Vergleich zum Dimethylamino-Komplex beobachtet (siehe Abbildung 6.2). Diese hohe Aktivität ermöglichte den vollständigen Umsatz des Krebsmedikaments bereits mit einer niedrigen Komplex-Dosis von nur $1 \text{ }\mu\text{M}$, sodass die Katalysator- sowie Medikamentkonzentration deutlich gesenkt werden konnte. Als Resultat wurde bei nur $4 \text{ }\mu\text{M}$ Alloc-Doxorubicin ein vollständiges Zellsterben beobachtet, sobald der 5-Methylester-Komplex hinzugegeben wurde. Für den Dimethylamino-Komplex hingegen sind für den gleichen Effekt $40 \text{ }\mu\text{M}$ Alloc-Doxorubicin notwendig.

Trotz dieser hervorragenden Ergebnisse auch unter schwierigen biologischen Bedingungen hat der 5-Methylester-Komplex nicht nur Vorteile. Zum einen ist die Komplexstabilität begrenzt, sodass nach wenigen Minuten in einem biologischen System keine Aktivität mehr beobachtet werden konnte. Es wurde zwar mit Hilfe des 8-Hydroxychinolinat-Liganden die Komplexstabilität im Vergleich zum Dimethylamino-Komplex leicht verbessert, allerdings ist der neue Komplex immer noch zu instabil, um uneingeschränkt in interessanten medizinischen oder biologischen Applikationen eingesetzt werden zu können. Des Weiteren wurde für die 8-Hydroxychinolinat-Komplexe eine deutlich erhöhte Zytotoxizität ($\text{IC}_{50} = 3\text{--}7 \text{ }\mu\text{M}$) gemessen, wodurch die Anwendungsbreite in einem lebenden System eingeschränkt wird. Gegenüber den 2-Carboxychinolinat-Komplexen ($\text{IC}_{50} = 100 \text{ }\mu\text{M}$) wurde damit die zellulär tolerierbare Komplexkonzentration um den Faktor 30 reduziert.

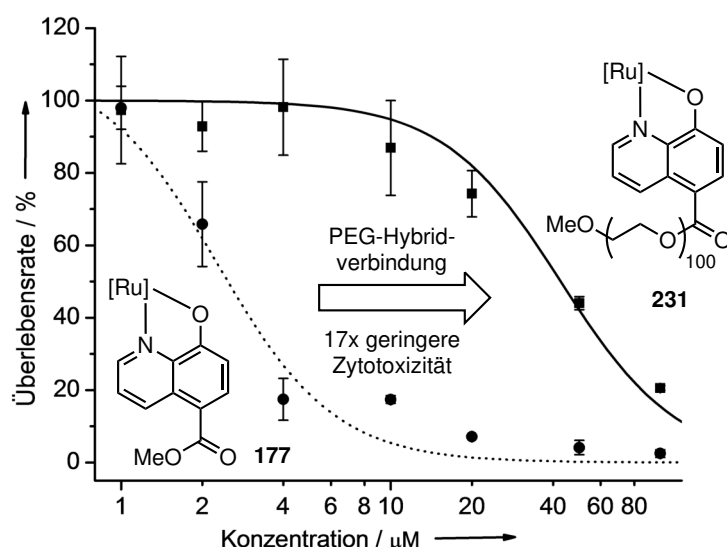


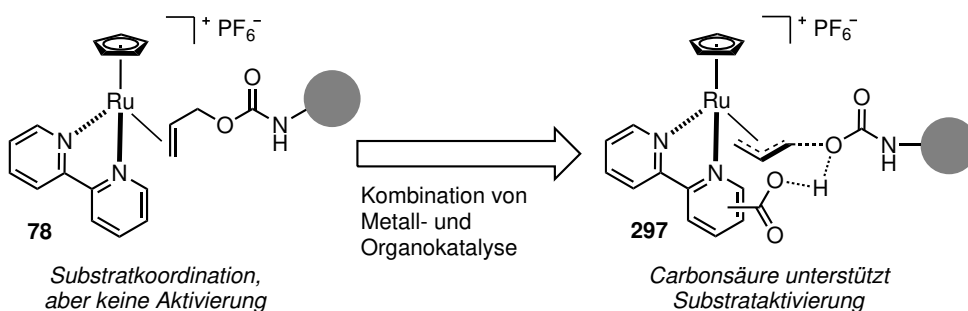
Abbildung 6.3. Einfluss der PEG-Modifizierung (Komplex **231**) auf die Zytotoxizität in HeLa-Zellkulturen im Vergleich zum 5-Methylester-Komplex **177**.

Die hohe Zytotoxizität des 5-Methylester-Komplexes konnte durch die Ligandenmodifikation mit einer PEG_{5000} -Kette verbessert werden, sodass der IC_{50} -Wert auf $50 \text{ }\mu\text{M}$ angehoben werden konnte (siehe Abbildung 6.3). Die PEG-Modifizierung des Komplexes **231** milderte damit zwar den negativen Einfluss auf die humane Zellkultur ab, allerdings konnte, anders als erhofft, die Komplexstabilität nicht weiter gesteigert werden. Auch andere Hybridverbindungen mit Gold-Nanopartikeln, Proteinen oder Lipidstrukturen führten zu keiner Verbesserung der Komplexstabilität oder der katalytischen Wech-

selzahl/Produktivität. Dieses Ergebnis ähnelt den Resultaten zu den Silika-Nanopartikeln aus meiner Masterarbeit.^[124] In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass durch die kovalente Bindung der 2-Carboxychinolinat-Komplexe an poröse Silika-Nanopartikel zwar die Zytotoxizität und die Zellaufnahme verbessert wird, allerdings nicht die katalytischen Kennzahlen. Es gilt also weiterhin zu prüfen, ob Hybridverbindungen mit Makrostrukturen eine potente Weiterentwicklung darstellen und damit die Anwendungsbreite der Komplexe verbessert werden kann.

Damit ein biokompatibler Katalysator dargestellt werden kann, muss nicht nur die Komplexstabilität stetig verbessert werden, sondern auch die katalytische Aktivität. Im Verlauf dieser Arbeit wurde aber deutlich, dass Ligandenmodifikationen sich häufig gegensätzlich auf diese Eigenschaften auswirken. In der Regel konnte beobachtet werden, dass eine Erhöhung der Elektronendichte am Ruthenium-Zentrum zwar zu einer größeren katalytischen Wechselzahl führt, aber dass gleichzeitig die Komplexstabilität reduziert wird. Elektronenarme Liganden bewirkten oft das Gegenteil, sodass sehr stabile Komplexe resultierten, die nicht mehr in der Lage waren Alloc-Substrate effizient umzusetzen. Lediglich das umfangreiche Testen vieler Ligandensysteme führte trotz dieses Konflikts zu einer verbesserten katalytischen Effizienz. Für einen Katalysator, der wirklich biokompatibel sein soll, müsste die aktuelle Produktivität von 20 Katalysezyklen allerdings noch mindestens um einen Faktor 100 erhöht werden. Mit Blick auf den letzten Entwicklungsschritt, bei dem die Produktivität lediglich um den Faktor 7 verbessert werden konnte, erscheint ein solches Ziel allerdings als unwahrscheinlich. Aus diesem Grund kann zusammengefasst werden, dass allein die elektronische Feinabstimmung des Rutheniumzentrums nicht zum Erfolg führen wird.

Ausblick - Optimierung der Stabilität/Produktivität:

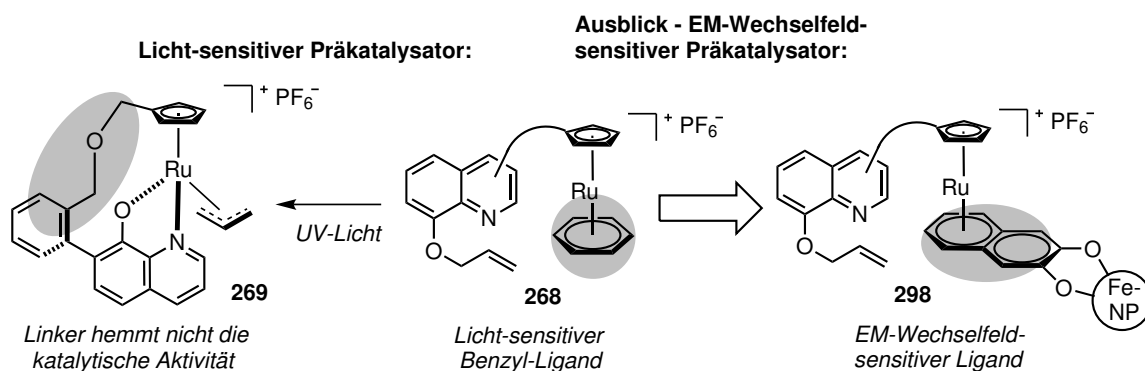


Schema 6.1. Eine Säuregruppe in der Nähe zur freien Bindungsstelle kann durch eine Organokatalyse die Ruthenium-vermittelte Aktivierung unterstützen. Auf diese Weise kann die schwache Aktivität des Bipyridin-Komplexes **78** gesteigert werden und damit eine hohe Komplexstabilität mit einer hohen Produktivität vereinigt werden.

Vielmehr sollte zur Synthese zukünftiger Katalysatoren eine andere Strategie verfolgt werden (siehe Schema 6.1). Dazu wird angenommen, dass zunächst in Anlehnung an den Bipyridin-Komplex **78** ein stabiler Ruthenium-Komplex mit einem elektronegativen Liganden dargestellt werden sollte. Der Bipyridin-Komplex kann zwar den Allyl-Rest des designierten Substrates koordinieren, allerdings mit diesem - aufgrund der geringen Elektronendichte am Ruthenium - nicht in einer S_N2 -artigen Reaktion abreagieren. Damit die Entschützungsreaktion dennoch ablaufen kann, sollte der Bipyridin-Ligand in der Nähe zur freien Bindungsstelle mit einer Säuregruppe modifiziert werden. Die Säuregruppe kann das Ruthenium-koordinierte Carbamat partiell protonieren und dadurch eine bessere Ab-

gangsgruppe schaffen, sodass schließlich die Alloc-Gruppe leichter gespalten werden kann. Die Aktivierung des Alloc-Substrates mit dem Komplex **297** ist demnach eine Mischung aus Metall- und Organokatalyse. Mit Hilfe dieser Arbeitsteilung sollte es möglich sein eine hohe Komplexstabilität mit einer potenten katalytischen Aktivität zu kombinieren, sodass die nötige Steigerung der Produktivität hin zu einem bioorthogonalen Katalysator erreicht werden kann.

Neben der Optimierung der Ruthenium-Komplexe bezüglich ihrer katalytischen Effizienz und Zytotoxizität wurden in dieser Dissertation zudem reizesensitive Komplexe dargestellt. Bereits P. Sasmal zeigte mit dem Pyren-Komplex **53** einen Licht-aktivierbaren Präkatalysator, der allerdings nach der Photolyse mit UV-Licht lediglich einen geringen Umsatz der Alloc-Substrate erreichte.^[108] Damit die katalytische Produktivität gesteigert werden kann, muss ein stabilisierender Ligand kovalent am Cyclopentadienyl-Liganden gebunden werden. Erste Versuche zu einer solchen intramolekularen Ligandenverknüpfung wurden von C. Streu durchgeführt, blieben aber erfolglos.^[106] In dieser Dissertation konnte nun mit dem Komplex **268** ein Präkatalysator vorgestellt werden, der unter Schutzgas in Acetonitril durch Photolyse teilweise wieder aktiviert werden kann (siehe Schema 6.2). Der aktive Komplex **269** ist immer noch in der Lage sein designiertes Alloc-Substrat umzusetzen. Es konnte gezeigt werden, dass das gewählte Linkersystem älteren Konzepten gegenüber überlegen ist und vermutlich die katalytische Aktivität nicht behindert. Es wurde allerdings auch deutlich, dass der Benzyl-Ligand des Präkatalysators nur schwer photolysiert werden kann und als Licht-sensitive Gruppe nicht geeignet ist. Für zukünftige Entwicklungen wird angenommen, dass labilere Liganden wie Naphthalin eine Substitution nach Lichteinwirkung verbessern könnten.^[199]



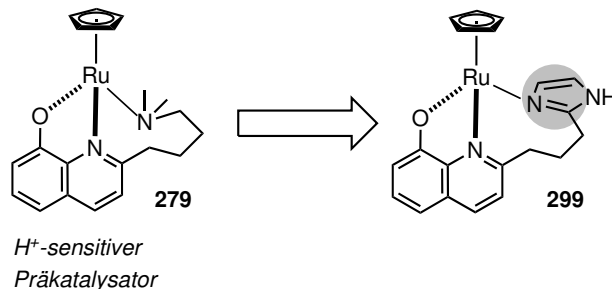
Schema 6.2. Der Licht-sensitive Präkatalysator **268** wird durch UV-Licht aktiviert und in den aktiven Katalysator **269** überführt. Ein zukünftiger Komplex (**298**) könnte mit Eisenoxid-Nanopartikeln kombiniert werden, sodass ein Präkatalysator resultiert, der durch elektromagnetische Wechselfelder aktiviert werden kann.

Neben der Lichtaktivierung kann der vorgestellte Komplex allerdings theoretisch auch durch Wärme oder Magnetfelder aktiviert werden. Dazu muss der Präkatalysator zum Beispiel mit Eisenoxid-Nanopartikeln kombiniert werden. Sind diese Partikel starken elektromagnetischen Wechselfeldern ausgesetzt, so wird lokal Wärme erzeugt, die dazu führen kann, dass der π -Ligand substituiert und damit der Katalysator aktiviert wird.^[200] Magnetfelder besitzen im Vergleich zu UV-Licht eine größere Eindringtiefe in organisches Gewebe und wirken zudem nicht zellschädigend, sodass neue Applikationen in lebenden Tieren zu erwarten sind.

Zusätzlich zur Aktivierung mit einem abiotischen Reiz (UV-Licht) wurde in dieser Dis-

sertation auch ein Präkatalysator vorgestellt, der durch einen biotischen Reiz geschaltet werden kann. Es konnte gezeigt werden, dass der Komplex **279** unter basischen Bedingungen (pH 9) inaktiver ist, als unter sauren Bedingungen (pH 5). Bei einer niedrigen Protonenkonzentration liegt der Amin-Ligand vermutlich deprotoniert vor, sodass dieser am Ruthenium koordinieren kann und damit die freie Bindungsstelle blockiert. Auf diese Weise kann das Alloc-Substrat nicht koordiniert werden, sodass die Katalysereaktion inhibiert wird. Sobald der Amin-Ligand allerdings protoniert wird, kann die freie Bindungsstelle wieder freigegeben werden und der Ruthenium-Komplex das designierte Alloc-Substrat umsetzen. Mit Hilfe des inhibierenden Amin-Liganden konnte damit die Machbarkeit eines protonenaktivierbaren Katalysators geprüft werden. Es wurde allerdings deutlich, dass der Amin-Ligand zu schwach am Ruthenium koordiniert, sodass die Reaktion auch bei hohen pH-Werten nicht vollständig inhibiert werden konnte. Es wird vermutet, dass ein stärker π -rückbindender Ligand wie Imidazol zu einer stärkeren Koordination führt und damit die Reaktion auch bereits um den Neutralbereich (pH 7) herum inhibiert wird (siehe Schema 6.3). Sobald ein effizient und reversibel schaltbarer Komplex vorliegt, kann dieses System nicht nur zur Messung des pH-Wertes verwendet werden, sondern auch auf andere Fragestellungen übertragen werden. Zum Beispiel könnte ein DNS-bindendes Molekül den Komplex in unmittelbare Nähe zum negativ geladenen Phosphat-Rückgrat bringen und damit eine Protonierung des inhibierenden Liganden erzwingen sowie die Katalysereaktion einleiten. Auf diese Weise könnten DNS-Sequenzen untersucht oder diese als Zielstruktur in der Therapie genutzt werden.

Ausblick - Optimierung der pH-Sensitivität:



Schema 6.3. Der inhibierende Amin-Ligand ermöglichte einen pH-sensitiven Katalysator (**279**). Ein stärker bindender Imidazol-Ligand könnte die Schaltereigenschaft und die Komplexstabilität verbessern.

In der vorliegenden Dissertation konnte gezeigt werden, dass die Weiterentwicklung der bekannten Ruthenium-Komplexe bezüglich ihrer Bioorthogonalität möglich war und weiterhin nötig ist. Die präsentierten Katalysator-Substrat-Paare besitzen im Vergleich zu anderen in der Literatur beschriebenen Systemen die größte katalytische Wechselzahl sowie Produktivität. Trotz dieser hervorragenden Kennzahlen muss auf dem Weg zu einem wirklich bioorthogonalen Katalysator-Substrat-Paar allerdings die Stabilität sowie die Zytotoxizität der vorgestellten Komplexe noch weiter optimiert werden. Des Weiteren lassen die beschriebenen Entwicklungen bezüglich eines schaltbaren Katalysators nicht nur auf einen bioorthogonalen Katalysator, sondern auch auf ein abiotisches Enzym hoffen, das neue Möglichkeiten in der Modulation und Messung von biologischen Systemen erlauben wird.

7. Experimenteller Teil

7.1. Allgemeine Anmerkungen zu den chemischen Experimenten

Reaktionen: Die Reaktionen wurden, solange nicht anderes angegeben, bei Anwesenheit von Luft und RT ($23 \pm 2^\circ\text{C}$) durchgeführt. Bei sauerstoff- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurde unter einer Stickstoff-Atmosphäre (Schlenk-Technik) und in absolutierten sowie entgasten Lösungsmitteln gearbeitet.

Lösungsmittel und Reagenzien: Alle verwendeten technischen Lösungsmittel wurden durch Destillation gereinigt. Dimethylsulfoxid, Benzol, absoluter Ethanol und alle HPLC-Lösungsmittel wurden ohne weitere Reinigung, wie vom Hersteller (ABCR, Carl Roth, VWR) erhalten, verwendet. Absolute Lösungsmittel: Tetrahydrofuran, Toluol sowie Diethylether wurden über Natrium; Dichlormethan, Dimethylformamid sowie Acetonitril wurden über Calciumhydrid; Methanol wurde über Magnesiumspäne und Aceton wurde über Molekularsieb (3 \AA) getrocknet. Sauerstofffreie Lösungsmittel wurden nach der Einfrier/Auftau-Methode in drei Zyklen vakuumentgast. Entionisiertes Wasser wurde zentral vom Fachbereich mit Hilfe von Anionen- und Kationenaustauschern hergestellt. Reinstwasser wurde zusätzlich in einem MicroPure-Wasseraufbereitungssystem (TKA) gereinigt. Alle kommerziell erworbenen Reagenzien wurden ohne weitere Reinigung, wie vom Hersteller (Acros Organics, Alfa Aesar, Sigma-Aldrich, TCI) erhalten, verwendet.

Dünnschichtchromatographie: Die Dünnschichtchromatographie wurde auf bereits geschnittenen Aluminiumplatten, beschichtet mit Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) durchgeführt. Die Detektion erfolgte durch Fluoreszenzauslöschung oder Fluoreszenzemission unter einer UV-Lampe ($\lambda = 254, 363 \text{ nm}$) sowie mit Hilfe von Färbereagenzien und anschließendem Erwärmen mit einem Heizfön ($300\text{--}400^\circ\text{C}$). Ninhydrin-Lösung (1 g Ninhydrin, 2 mL Essigsäure und 200 mL 1-Butanol), *p*-Anisaldehyd-Lösung (0.5 mL Anisaldehyd, 1 mL Schwefelsäure und 50 mL Essigsäure), Kaliumpermanganat-Lösung (3 g Kaliumpermanganat, 20 g Kaliumcarbonat, 5 mL 5%ige Natriumhydroxid-Lösung und 300 mL Wasser) und Cer-Lösung (0.5 g Cerammoniumsulfat, 12 g Ammoniummolybdat, 15 mL Schwefelsäure, 235 mL Wasser).

Säulenchromatographie: Die Flash-Chromatographie wurde mit Kieselgel 60 (Merck; Porengröße: $4.0\text{--}6.3 \text{ nm}$) und unter Verwendung von Druckluft sowie bei RT durchgeführt.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie: Die analytische HPLC wurde an einem Agilent 1200 Series HPLC-System (Agilent Technologies) mit einer Purosphere STAR RP-18-Säule (5 μm , 150 \times 4.6 mm; Merck Millipore) und bei einer Flussrate von 1.0 mL/min sowie bei RT durchgeführt. Die präparative HPLC wurde an einem PLC 2020 Personal Purification System (Gilson) mit einer Microsorb Si-Säule (8 μm , 250 \times 21.4 mm; Varian Dynamax) als Normalphase oder mit einer Nucleodur C18 HTec-Säule (5 μm , 250 \times 16 mm; Macherey-Nagel) als Umkehrphase und einer Flussrate von 10.0 mL/min sowie bei RT durchgeführt. Die Detektion erfolgte jeweils durch Messung der UV-Absorption bei einer Wellenlänge von $\lambda = 254 \text{ nm}$.

Kernresonanzspektroskopie: Die NMR-Spektren wurden in 5 mm NMR-Röhrchen und bei einer Temperatur von 300 K an folgenden Geräten aufgenommen: AV 300 (Bruker), DRX 400 (Bruker), DRX 500 (Bruker), AV 500 (Bruker) und AV 600 (Bruker). Die chemische Verschiebung δ ist in *parts per million* (ppm) angegeben, relativ zu Tetramethylsilan (^1H - und ^{13}C -NMR) oder Fluortrichlormethan (^{19}F -NMR). Bei den ^1H - und ^{13}C -Spektren wurden als interne Standards die entsprechenden Lösungsmittelsignale verwendet und bei den ^{19}F -Spektren als externer Standard Trifluoressigsäure in CDCl_3 .^[201,202] Die Angaben zu den Signalformen sind rein phänomenologisch und entsprechen zum Teil nicht der theoretischen Multiplizität.

Massenspektrometrie: Die MS-Spektren wurden an einem Finnigan LTQ-FT (Thermo Fischer Scientific) von den Mitarbeitern der Analytikabteilung aufgenommen.

Infrarotspektroskopie: Die IR-Spektren wurden mit einem Bruker Alpha-P FT-IR-Spektrometer gemessen. Jedes Spektrum stellt den Mittelwert von 20 Messung dar, bei einer Auflösung von 2.0 cm^{-1} und einer Wellenzahl von 4000–350 cm^{-1} .

Dynamischen Lichtstreuung: Die DLS wurde an einem Delsa Nano C Particle Analyzer (Beckman Coulter) mit 10 mm Quarzküvetten bei RT durchgeführt. Der angegebenen Messwert ist volumengewichtet und bezieht sich auf den Mittelwert dreier Messdurchläufe mit je 70 Kumulanten.

Transmissionselektronenmikroskopie: Die elektronenmikroskopischen Bilder wurden an einem JEM-3010 (JEOL) mit 300 kV im Labor für Elektronenmikroskopie und Mikroanalyse der Philipps-Universität Marburg von Michael Hellwig (AK Schaper) aufgenommen. Zur Probenpräparation wurde eine Toluollösung der Nanopartikel (0.1 mg/mL) auf 300-mesh Netzchen mit Kohlefilm (Plano) aufgetragen und das Lösungsmittel entfernt.

Induktiv-gekoppelte-Plasma-Massenspektrometrie: Die ICP-MS wurde an einem Element 2 (Thermo Fischer Scientific) von den Mitarbeitern der Analytikabteilung aufgenommen. Der angegebenen Messwerte beziehen sich auf den Mittelwert von drei Messungen mit externer Kalibrierung. Zur Bestimmung der Gold- und Ruthenium-Konzentration

wurde ein Aufschluss der Nanopartikel durchgeführt. Dazu wurden 10 µL der Partikellösung mit 500 µL Königswasser versetzt. Anschließend wurde das Aufschlussgemisch mit 10 mL Salpetersäure (5%) verdünnt. Von der so erhaltenen Lösung wurden 200 µL entnommen und erneut mit 10 mL Salpetersäure (5%) verdünnt.

7.2. Allgemeine Anmerkungen zur chemischen Aktivierung

Die chemische Aktivierung von Alloc-Aminocoumarin (Alloc-**59**)^[113] unter biologisch relevanten Bedingungen wurde in einem offenen 2 mL Eppendorf Schnappdeckel-Zentrifugenröhrchen durchgeführt. Dazu wurde Alloc-**59** (40 µL, 1.0 mM in Wasser, 1.0 eq) und Glutathion (40 µL, 100 mM in Wasser, 100 eq) zu einer Lösung aus Wasser (316 µL) und Phosphat-Puffer (400 µL, 100 mM, pH 7.4) gegeben. Das Gemisch wurde geschüttelt, eine Lösung des entsprechenden Katalysators (4 µL in DMSO) hinzugegeben und erneut geschüttelt. Anschließend wurden 200 µL des Reaktionsgemisches in eine Vertiefung einer schwarzen 96er Mikrotiterplatte (F96 Microwell, Nunc) gegeben und für 24 h bei 25 °C unter Luft inkubiert. Die Fluoreszenzintensität des gebildeten Aminocoumarins wurde jede Minute in einem Mikrotiterplatten-Lesegerät (Spectramax M5, Molecular Devices) bestimmt. Dazu wurde die Fluoreszenz bei 395 nm angeregt und bei 460 nm aufgezeichnet. Der Ordnungsfiler wurde auf 420 nm eingestellt. Nach Reaktionsabschluss wurden erneut 200 µL des Reaktionsgemisches entnommen und mit Hilfe der analytischen HPLC untersucht. Die analytische HPLC wurde mit einem Agilent 1200 Series HPLC-System (Agilent Technologies) und einer Eclipse XDB-18-Säule (5 µm, 150×4.6 mm; Agilent) bei einer Flussrate von 1.0 mL/min und bei Raumtemperatur durchgeführt. Das Chromatogramm wurde bei einer Absorption von 254 nm aufgezeichnet. Es wurde folgendes Lösungsmittelsystem mit 0.1% Trifluoressigsäure verwendet: 5 min isokratisch 2% Acetonitril, 10 min Gradient bis 100% Acetonitril, 2 min isokratisch 100% Acetonitril, 2 min Gradient bis 2% Acetonitril, 11 min isokratisch 2% Acetonitril.

Berechnung der Ausbeute des aktivierten Aminocoumarins mit Hilfe der Fluoreszenzintensität über eine Kalibriergerade. Es resultiert folgender Zusammenhang:

$$c_{\text{Produkt}} = \frac{F - 650}{1387 \mu\text{M}^{-1}} \quad (7.1)$$

$$Y = \frac{c_{\text{Produkt}}}{50 \mu\text{M}} \times 100 \quad (7.2)$$

c_{Produkt} : Konzentration des aktivierten Aminocoumarins (in µM);

F : Fluoreszenzintensität des aktivierten Aminocoumarins (in RFU);

Y : Ausbeute des aktivierten Aminocoumarins (in %).

Berechnung des Umsatzes von Alloc-**59** mit Hilfe der analytischen HPLC über eine Kalibriergerade. Es resultiert folgender Zusammenhang:

$$c_{\text{Edukt}} = \left(\frac{A_{10.4}}{450 \frac{\text{mAU}}{\text{s}}} \right) \times 50 \mu\text{M} \quad (7.3)$$

$$X = \left(1 - \frac{c_{\text{Edukt}}}{50 \mu\text{M}} \right) \times 100 \quad (7.4)$$

c_{Edukt} : Konzentration des Alloc-geschützten Aminocoumarins (in μM);

$A_{10.4}$: Absorptionsintegral bei 10.4 min (in mAU s^{-1});

X : Umsatz des Alloc-geschützten Aminocoumarins (in %).

Berechnung der Ausbeute von **59** mit Hilfe der analytischen HPLC über eine Kalibriergerade. Es resultiert folgender Zusammenhang:

$$c_{\text{Produkt}} = \left(\frac{A_{8.6}}{735 \frac{\text{mAU}}{\text{s}}} \right) \times 50 \mu\text{M} \quad (7.5)$$

$$Y = \frac{c_{\text{Produkt}}}{50 \mu\text{M}} \times 100 \quad (7.6)$$

c_{Produkt} : Konzentration des aktivierten Aminocoumarins (in μM);

$A_{8.6}$: Absorptionsintegral bei 8.6 min (in mAU s^{-1});

Y : Ausbeute des aktivierten Aminocoumarins (in %).

7.3. Allgemeine Anmerkungen zu den biologischen Experimenten

Allgemeine Durchführung: Vor den jeweiligen biologischen Arbeiten wurden die gekühlt gelagerten Lösungen des Zellkulturmediums und des Trypsins mit Hilfe eines Wasserbades auf 37 °C erwärmt. Es wurden alle sterilen Arbeitsschritte unter der Sterilwerkbank und bei RT durchgeführt.

Verwendete Substanzen:

- Zellkulturmedium: Dulbecco's Modified Eagle Medium mit folgenden Zusätzen in Volumenprozent: 10% FBS, 1% Glutamin-Lösung (200 mM), 1% Penicillin-Streptomycin (10000 Units Penicillin, 10 mg/mL Streptomycin); Lagerung bei 6 °C.
- Einfriermedium: Zellkulturmedium mit den folgenden Zusätzen in Volumenprozent: 12.5% FBS, 12.5% DMSO.
- Trypsin-Lösung (0.05% in PBS-Puffer); Lagerung bei –20 °C, kurzfristige Lagerung bis zu einer Woche bei 6 °C.
- MTT-Stammlösung (5 mg je 1.0 mL PBS-Puffer); Sterilgefiltert, kurzfristige Lagerung bis zu einer Woche bei 6 °C.

- Dulbecco's Phosphate Buffered Saline (PBS-Puffer); Lagerung bei RT.
- Dimethylsulfoxid (DMSO); Lagerung bei RT.

Alle verwendeten Substanzen wurden von Sigma-Aldrich oder Invitrogen erworben.

Verwendete Geräte:

- CO₂-Inkubator: Galaxy 170S (New Brunswick Scientific)
- Inkubationsschüttler: Multitron II (INFORS HT)
- Mikroskop: Eclipse TS 100 (Nikon)
- Mikrotiterplatten-Lesegerät: Spectramax M5 (Molecular Devices)
- Sterilwerkbank: MSC-Advantage (Thermo Scientific)
- Zentrifuge: Centrifuge 5810 R (Eppendorf)

Verbrauchsmaterialien:

- Kulturgefäße: 75 cm² Cell Culture Flask (BD Falcon)
- Mikrotiterplatten mit 96 Vertiefungen, schwarz: F96 Microwell (Nunc)
- Mikrotiterplatten mit 96 Vertiefungen, klar: Microtest 96 (BD Falcon)
- Objektträger, 35 mm/12 mm/180 µm: ibiTreat standard bottom (ibidi)

HeLa-Zellen: In dieser Arbeit wurden alle zellulären Tests mit HeLa-Zellen (kurz für: Henrietta Lacks)^[203] durchgeführt. HeLa-Zellen gehören zur ältesten und am häufigsten verwendeten menschlichen Zelllinie.^[204] Die in 1951 von Henrietta Lacks entnommenen Gebärmutterhals-Epithelzellen waren entartete und mit HPV 18 infizierte Tumorzellen.^[203] Diese Zellen zeichnen sich durch ihre große Widerstandsfähigkeit und außergewöhnlich hohe Proliferationsrate aus. Des Weiteren sind sie in der Lage unbegrenzt die Zellteilung zu durchlaufen, wodurch die Zelllinie als unsterblich bezeichnet wird.^[203] Trotz dieser Vorteile sind HeLa-Zellen jedoch nicht unmittelbar in einem Vergleich zu menschlichen Epithelzellen geeignet, da aufgrund des hohen Zelllinienalters viele genetische Mutationen und horizontale Gentransfere stattgefunden haben.^[205] Diese genetischen Variationen lassen die heutigen HeLa-Zellen phänotypisch nur noch bedingt menschlichen Epithelzellen zuordnen.

Subkultivierung: Die HeLa-Zellkulturen wurden in Falcon Kulturgefäßen mit 75 cm² kultiviert und die Kulturen in regelmäßigen Abständen geteilt. Dazu wurde das Medium aus den Kulturgefäßen entfernt und die angewachsenen Zellen mit PBS-Puffer (6 mL) gewaschen sowie mit Trypsin-Lösung (4.0 mL) versetzt. Nach Inkubation im CO₂-Inkubator (5 min, 37 °C, 5% CO₂) wurde das Gemisch mit Medium (4.0 mL) versetzt und zentrifugiert (1000 rpm, 2 min, 21 °C). Der Überstand wurde entfernt und das Zellpellet mit

Medium (4 ± 1 mL, je nach Pelletgröße) aufgenommen. Die resultierende Zellsuspension wurde tropfenweise (10 Tropfen) in ein neues Kulturgefäß mit Medium (25 mL) überführt. Das Kulturgefäß wurde so lange inkubiert (48–62 h, 37°C , 5% CO_2), bis die Zelldichte der angewachsenen Zellen 80–90% betrug. Die Zellkulturteilung wurde iterativ fortgeführt, bis die Zellen zur weiteren Lagerung konserviert wurden.

Zellkonservierung: Zum Einfrieren der Zellkultur wurden die Zellen analog zur Subkultivierung vorbereitet. Dazu wurden die angewachsenen Zellen im Kulturgefäß mit PBS-Puffer gewaschen, vom Kulturgefäß mit Trypsin abgelöst und abzentrifugiert. Das Zellpellet wurde in Einfriermedium (3.5 mL) dispergiert, auf zwei Kryogefäße aufgeteilt und direkt eingefroren (3–4 h, -20°C danach -80°C). Die so eingefrorene Zellkultur ist bei -80°C für mindestens 12 Monate rekultivierbar.

Zum Auftauen wurde das Kryogefäß bei 37°C erwärmt und die Zelldispersion anschließend sofort zu frischem Medium (5 mL) gegeben. Die Zellen wurden abzentrifugiert (1000 rpm, 2 min, 21°C), das Pellet in Medium (3 mL) aufgenommen und die Zelldispersion vollständig in ein neues Kulturgefäß mit Medium (25 mL) überführt. Das Kulturgefäß wurde inkubiert (62 h, 37°C , 5% CO_2) und anschließend die Zellkultur geteilt.

Zytotoxizitäts-Test: Für die Zytotoxizitäts-Tests wurden die HeLa-Zellen in durchsichtigen Mikrotiterplatten mit 96 Vertiefungen kultiviert. Dazu wurde die Suspension des Zellpellets (siehe Subkultivierung) in dem Maße verdünnt, dass eine definierte Konzentration von 90 Zellen pro Mikroliter erreicht wurde und damit später 9000 Zellen pro Plattenvertiefung. Zur Bestimmung der Zellkonzentration wurde die Zellsuspension (100 μL) mit Medium (900 μL) verdünnt und die Zellanzahl mit Hilfe einer Zählkammer (Neubauer Improved) bestimmt. Der Mittelwert der Zellanzahl pro 0.1 μL wurde als \bar{N}_{Zellen} (Wert der Zählkammer) angegeben und in Gleichung 7.7 eingesetzt. Der resultierende Wert V_{Zellen} gibt das Volumen der unverdünnten Zellsuspension an, welches mit dem Mediumvolumen V_{Medium} verdünnt werden muss, um die gewünschte Konzentration (90 Zellen pro μL) im totale Volumen V_{Total} zu erreichen.

$$V_{\text{Zellen}} = \frac{V_{\text{Total}} \times 90 \frac{\text{Zellen}}{\mu\text{L}}}{\bar{N}_{\text{Zellen}} \times 100} \quad (7.7)$$

$$V_{\text{Medium}} = V_{\text{Total}} - V_{\text{Zellen}} \quad (7.8)$$

\bar{N}_{Zellen} : Mittelwert der Zellanzahl pro 0.1 μL der verdünnten Zellsuspension;

V_{Total} : Gewünschtes totales Volumen der Zellsuspension mit 90 Zellen pro μL (in μL);

V_{Zellen} : Volumen der unverdünnten Zellsuspension (in μL);

V_{Medium} : Volumen des Zellkulturmediums für die Verdünnung (in μL).

Die so dargestellte Zellsuspension wurde in die Vertiefungen der Mikrotiterplatte überführt (pro Vertiefung 100 μL) und die präparierte Platte inkubiert (24 h, 37°C , 5% CO_2). Die zu testende Verbindung wurde als Stammlösung in DMSO angesetzt. Ausgehend von dieser Stammlösung wurden Verdünnungen der gewünschten Konzentration hergestellt, indem die Stammlösung mit DMSO-haltigem Medium verdünnt wurde. Die dabei verwendete DMSO-Menge wurde so eingestellt, dass die zu pipettierende Lösung 2% DMSO

beinhaltete. Anschließend wurde die zu testende Verbindung in die entsprechenden Vertiefungen hinzugegeben (pro Vertiefung 100 μL) und die Platte inkubiert (24 h, 37 °C, 5% CO_2).

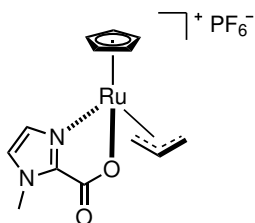
Die Bestimmung der Überlebensrate der behandelten Zellen wurde mit Hilfe des MTT-Tests durchgeführt. Dazu wurde das Lösungsmittelgemisch aus den Vertiefungen der Mikrotiterplatte entfernt und jeweils 200 μL der MTT-Lösung (MTT-Stammlösung/Zellkulturmedium (1:10)) hinzugegeben. Anschließend wurden die Zellen inkubiert (37 °C, 5% CO_2 , 3 h), ein Teil der MTT-Lösung (155 μL) aus den Vertiefungen entfernt und DMSO (90 μL) hinzugegeben. Während der Inkubation im Inkubationsschüttler (37 °C, 150 U, 10 min) wurde das gebildete Formazan in DMSO gelöst. Die freigesetzte Menge an Formazan steht in direkter Korrelation zur Überlebensrate der HeLa-Zellen und konnte mit Hilfe eines Mikrotiterplatten-Lesegeräts (Absorbanzmessung bei 535 nm, 2 s Schütteln vor jeder Messung) bestimmt werden. Der Vergleich zwischen den Verbindungs-inkubierten HeLa-Zellen und den unbehandelten Zellen ergab schließlich die Zytotoxizität.

Aktivierung von Doxorubicin: Für die chemische Aktivierung von Alloc-Doxorubicin (Alloc-**226**) wurden die HeLa-Zellen in durchsichtigen Mikrotiterplatten mit 96 Vertiefungen kultiviert. Dabei wurde die Vorschrift analog zum Zytotoxizität-Test verwendet. Die Zellsuspension (pro Vertiefung 100 μL , 9000 Zellen) wurde in die Vertiefungen der Mikrotiterplatte überführt und die präparierte Platte inkubiert (24 h, 37 °C, 5% CO_2). Ausgehend von einer DMSO-Stammlösung wurde Alloc-**226** und der entsprechende Katalysator mit DMSO-haltigem Medium verdünnt und in die Vertiefungen (100 μL) hinzugegeben. Die dabei verwendete DMSO-Menge wurde so eingestellt, dass die zu pipettierende Lösung 2% DMSO beinhaltete. Anschließend wurde inkubiert (24 h, 37 °C, 5% CO_2) und die Überlebensrate der behandelten Zellen mit Hilfe des MTT-Tests durchgeführt (siehe Zytotoxizitäts-Test).

Fluoreszenzmikroskopie: Die katalytische Aktivierung von Alloc-Rhodamin (Alloc-**36**) in lebenden HeLa-Zellen wurde mit Hilfe der konfokalen Fluoreszenzmikroskopie (TCS SP8X, Leica) verfolgt. Dazu wurden die HeLa-Zellen (350000 Zellen/Objektträger) auf Objektträgern (35 mm/12 mm/180 μm , ibiTreat standard bottom, ibidi) mit Medium (2.0 mL) kultiviert (24 h, 37 °C, 5% CO_2). Nach erfolgreicher Inkubation wurde Alloc-**36** (10 μL , 100 mM in DMSO) und DMSO (10 μL) hinzugegeben. Die so präparierten Objektträger wurden für 30 min inkubiert. Anschließend wurde das Medium entfernt, die Zellen zweimal mit PBS-Puffer (1.0 mL) gewaschen und dann eine Lösung aus Medium (1.0 mL), Katalysator (4 μL , 5 mM in DMSO) und DMSO (6 μL) hinzugegeben. Für die Reaktion mit dem COD-Komplex **52** wurde eine Lösung aus Medium (1.0 mL), Katalysator (4 μL , 5 mM in DMSO), Thiophenol (1.25 μL , 250 mM in DMSO) und DMSO (5 μL) hinzugegeben. Für die Kontrollreaktion wurde eine Lösung aus Medium (1.0 mL) und DMSO (10 μL) hinzugegeben. Zur Messung wurde der Objektträger in dem Fluoreszenzmikroskop positioniert und bei 37 °C inkubiert. Die Fluoreszenzintensität ($\lambda_{\text{ex}} = 488 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 500\text{--}555 \text{ nm}$) wurde alle 30 Sekunden gemessen. Die Auswertung der Fluoreszenzintensität erfolgte mit ImageJ 1.46r (Wayne Rasband) und stellt einen Mittelwert von 8 HeLa-Zellen dar.

7.4. Versuchsdurchführung und Analytik

Synthese von 72



Zur Synthese der Verbindung **72** wurde der Triacetonitril-Komplex **62** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden **75** (19 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 30 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Dichlormethan gewaschen, sodass 52 mg (0.11 mmol, 91%) der gewünschten Verbindung als beiger Feststoff isoliert werden konnten.

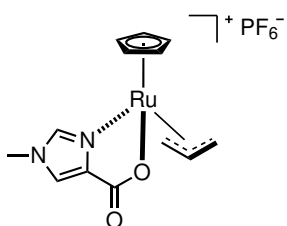
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3107, 1676, 1506, 1426, 1287, 1188, 1164, 994, 869, 830, 793, 760, 741, 712, 650, 626, 594, 556, 494, 413, 394 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Aceton- D_6): δ = 7.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.28 (s, 5H), 4.71 (tt, J = 16.2, 6.3 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 6.2, 2.9 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 6.5, 2.9 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 163.4, 139.0, 132.0, 128.5, 102.3, 96.5 (5C), 67.8, 63.7, 33.5 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{Ru}_1$, $[\text{M-PF}_6]^+$: 333.0175, gefunden: 333.0172.

Synthese von 73



Zur Synthese der Verbindung **73** wurde der Triacetonitril-Komplex **62** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden **77** (20 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 30 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Ethylacetat gewaschen, sodass 55 mg (0.12 mmol, 99%) der gewünschten Verbindung als beiger Feststoff isoliert werden konnten.

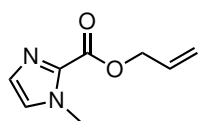
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 1662, 1578, 1523, 1420, 1387, 1361, 1332, 1253, 1229, 1138, 1040, 1027, 999, 871, 837, 812, 774, 740, 704, 646, 617, 601, 573, 555, 476, 416, 399 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 8.46 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.24 (s, 5H), 4.58 (m, 2H), 4.39 (dd, J = 5.8, 3.0 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 6.0 Hz, 2.8H), 3.96 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 168.1, 144.5, 135.3, 124.4, 101.3, 96.4 (5C), 68.2, 63.1, 36.1 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{Ru}_1$, $[\text{M-PF}_6]^+$: 333.0175, gefunden: 333.0172.

Synthese von 75



Zur Synthese der Verbindung **75** wurde *N*-Methylimidazol (200 mg, 2.44 mmol, 1.0 eq) und Triethylamin (0.6 mL) in Acetonitril (2 mL) gelöst und bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Allylchlorformiat (440 mg, 3.65 mmol, 1.5 eq, $\rho = 1.13\text{ g/mL}$) versetzt. Das Gemisch wurde anschließend für 20 h bei $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, eingeeigt und über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Ethylacetat) gereinigt, sodass 120 mg (0.72 mmol, 30%) der gewünschten Verbindung als farbloser Feststoff isoliert werden konnten.

DC: $R_f = 0.37$ (Ethylacetat).

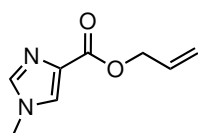
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3122, 3097, 3026, 2984, 2954, 1708, 1649, 1516, 1479, 1434, 1408, 1366, 1297, 1259, 1155, 1131, 1050, 1002, 985, 961, 922, 833, 798, 777, 696, 662, 628, 517, 443, 409\text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 7.32$ (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.05 (ddt, $J = 17.2, 10.5, 5.5\text{ Hz}$, 1H), 5.43 (dq, $J = 17.2, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 5.26 (dq, $J = 10.5, 1.4\text{ Hz}$, 1H), 4.79 (dt, $J = 5.6, 1.5\text{ Hz}$, 2H), 4.01 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 159.7, 137.4, 133.4, 129.7, 127.7, 118.4, 65.7, 36.0, 29.8\text{ ppm}$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 167.0815, gefunden: 167.0815.

Synthese von 77



Zur Synthese der Verbindung **77** wurde *N*-Methylimidazol-5-carbonsäure (100 mg, 0.79 mmol, 1.0 eq), DMAP (10 mg, 0.08 mmol, 0.1 eq) und Allylalkohol (138 mg, 2.37 mmol, 3.0 eq, $\rho = 0.85\text{ g/mL}$) in Dimethylformamid (3 mL) gelöst und bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit EDCI (167 mg, 0.87 mmol, 1.1 eq) versetzt. Anschließend wurde auf $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und für 30 min gerührt. Das Gemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde eingeeigt und über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Dichlormethan/Methanol 95:5) gereinigt, sodass 39 mg (0.23 mmol, 30%) der gewünschten Verbindung als farbloses Öl isoliert werden konnten.

DC: $R_f = 0.23$ (Dichlormethan/Methanol, 95:5).

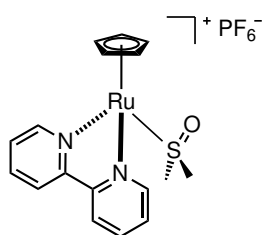
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3109, 2923, 2852, 2035, 1720, 1648, 1595, 1548, 1499, 1458, 1425, 1393, 1353, 1328, 1311, 1271, 1230, 1214, 1186, 1114, 1048, 987, 930, 849, 821, 797, 766, 727, 684, 661, 616, 556, 487, 453, 433, 388\text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 7.76$ (d, $J = 1.1\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.02 (ddt, $J = 17.2, 10.7, 5.3\text{ Hz}$, 1H), 5.37 (dq, $J = 17.2, 1.7\text{ Hz}$, 1H), 5.21 (dq, $J = 10.4, 1.4\text{ Hz}$, 1H), 4.70 (dt, $J = 5.5, 1.5\text{ Hz}$, 2H), 3.81 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 162.9, 140.0, 134.2, 127.8, 117.6, 64.7, 55.0, 33.8\text{ ppm}$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 167.0815, gefunden: 167.0815.

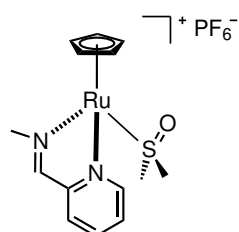
Synthese von 78



Zur Synthese der Verbindung **78** wurde der Triacetonitril-Komplex **62** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden 2,2'-Bipyridin (29 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 15 min wurden 100 µL DMSO hinzugegeben. Nach weiteren 15 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Ethylacetat gewaschen, sodass 55 mg (0.10 mmol, 84%) der gewünschten Verbindung als orangener Feststoff isoliert werden konnten.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2926, 1603, 1467, 1443, 1420, 1319, 1299, 1274, 1241, 1155, 1081, 1018, 973, 936, 919, 901, 817, 766, 747, 729, 719, 679, 659, 647, 595, 555, 481, 469, 426, 394 cm⁻¹.
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-D₆): δ = 9.41 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 8.61 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.92 (s, 5H), 3.08 (s, 6H) ppm.
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-D₆): δ = 156.5 (2C), 156.1 (2C), 137.7 (2C), 126.1 (2C), 123.5 (2C), 77.1 (5C), 49.3 (2C) ppm.
HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₇H₁₉N₂O₁Ru₁S₁, [M-PF₆]⁺: 401.0260, gefunden: 401.0259.

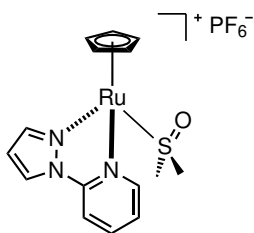
Synthese von 80



Zur Synthese der Verbindung **80** wurde der Triacetonitril-Komplex **62** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden **87**^[138] (15 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 15 min wurden 100 µL DMSO hinzugegeben. Nach weiteren 15 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Ethylacetat gewaschen, sodass 49 mg (0.10 mmol, 80%) der gewünschten Verbindung als roter Feststoff isoliert werden konnten.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2929, 2001, 1730, 1612, 1554, 1472, 1436, 1415, 1374, 1319, 1300, 1251, 1237, 1160, 1091, 1014, 965, 927, 876, 828, 767, 746, 719, 684, 594, 555, 524, 422, 385 cm⁻¹.
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-D₆): δ = 9.36 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.07 (td, J = 11.5, 1.3 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 7.4, 5.7, 1.4 Hz, 1H), 4.94 (s, 5H), 4.21 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.30 (s, 3H) ppm.
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-D₆): δ = 166.2, 156.5, 156.5, 137.4, 127.6, 126.3, 77.4 (5C), 55.2, 50.5, 48.8 ppm.
HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₄H₁₉N₂O₁Ru₁S₁, [M-PF₆]⁺: 365.0259, gefunden: 365.0261.

Synthese von 81



Zur Synthese der Verbindung **81** wurde der Triacetonitril-Komplex **62** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden **89** (18 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 15 min wurden 100 µL DMSO hinzugegeben. Nach weiteren 15 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Ethylacetat gewaschen, sodass 52 mg (0.10 mmol, 81%) der gewünschten Verbindung als grüner Feststoff isoliert werden konnten.

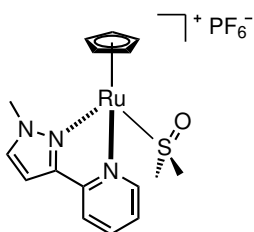
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3148, 1611, 1571, 1519, 1490, 1448, 1408, 1355, 1321, 1300, 1270, 1219, 1162, 1087, 1063, 1047, 1020, 961, 934, 915, 878, 819, 765, 753, 716, 680, 648, 597, 556, 516, 423, 401 cm^{-1} .

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- D_6): δ = 9.21 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 9.13 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.20 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.46 (ddd, J = 7.0, 5.5, 1.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 2.9, 2.1 Hz, 1H), 4.86 (s, 5H), 3.14 (s, 3H), 2.98 (s, 3H) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- D_6): δ = 155.5, 149.1, 148.1, 140.1, 130.6, 122.9, 111.9, 111.6, 75.5 (5C), 40.43 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{Ru}_1$, $[\text{M}-\text{PF}_6-\text{DMSO}+\text{ACN}]^+$: 353.0339, gefunden: 353.0334.

Synthese von 82



Zur Synthese der Verbindung **82** wurde der Triacetonitril-Komplex **62** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden **93**^[142] (19 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 15 min wurden 100 µL DMSO hinzugegeben. Nach weiteren 15 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Ethylacetat gewaschen, sodass 57 mg (0.11 mmol, 87%) der gewünschten Verbindung als brauner Feststoff isoliert werden konnten.

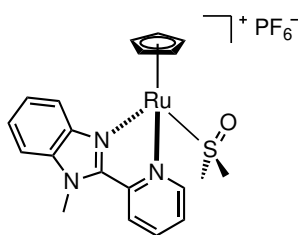
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3112, 1982, 1615, 1504, 1479, 1442, 1419, 1372, 1316, 1297, 1250, 1166, 1149, 1093, 1011, 961, 907, 877, 832, 776, 723, 682, 647, 610, 556, 511, 422 cm^{-1} .

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- D_6): δ = 8.29 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.07 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.95 (s, 5H), 4.12 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.82 (s, 3H) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- D_6): δ = 156.6, 152.5, 150.8, 138.0, 136.5, 124.1, 121.8, 105.0, 75.6 (5C), 40.4, 40.1 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{Ru}_1$, $[\text{M}-\text{PF}_6-\text{DMSO}+\text{ACN}]^+$: 367.0495, gefunden: 367.0491.

Synthese von 83



Zur Synthese der Verbindung **83** wurde der Triacetonitril-Komplex **62** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden **96**^[143] (25 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 15 min wurden 100 µL DMSO hinzugegeben. Nach weiteren 15 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Diethylether gewaschen, sodass 66 mg (0.11 mmol, 92%) der gewünschten Verbindung als orangener Feststoff isoliert werden konnten.

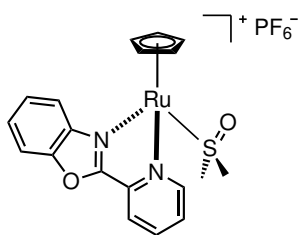
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3107, 1603, 1521, 1484, 1442, 1415, 1352, 1335, 1314, 1298, 1269, 1247, 1221, 1163, 1130, 1085, 1060, 1012, 962, 927, 828, 788, 747, 722, 689, 646, 614, 594, 555, 511, 421, 382 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-D₆): δ = 9.62 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.19 (td, J = 11.6, 1.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.53 (td, J = 11.4, 1.1 Hz, 1H), 4.95 (s, 5H), 4.37 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.77 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-D₆): δ = 158.2, 150.6, 141.1, 137.8, 136.2, 125.7, 125.7, 124.8, 124.6, 118.7, 112.3, 75.4 (5C), 40.4 (2C), 32.8 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₂₀H₂₂N₃O₁Ru₁S₁, [M-PF₆]⁺: 454.0526, gefunden: 454.0520.

Synthese von 84



Zur Synthese der Verbindung **84** wurde der Triacetonitril-Komplex **62** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden **98** (24 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 15 min wurden 100 µL DMSO hinzugegeben. Nach weiteren 15 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Ethylacetat gewaschen, sodass 59 mg (0.10 mmol, 84%) der gewünschten Verbindung als roter Feststoff isoliert werden konnten.

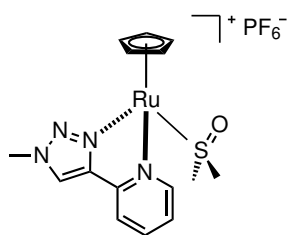
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 1732, 1471, 1449, 1424, 1395, 1375, 1321, 1303, 1249, 1154, 1136, 1106, 1081, 1048, 1023, 965, 919, 877, 830, 757, 745, 725, 691, 638, 590, 556, 500, 467, 422, 398 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-D₆): δ = 9.59 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.27 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 8.10 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.75 (m, 3H), 5.06 (s, 5H), 3.16 (s, 3H), 3.06 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-D₆): δ = 162.5, 158.1, 150.4, 144.2, 139.7, 138.4, 128.6, 127.7, 127.1, 124.8, 119.3, 112.7, 75.3 (5C), 50.8, 49.7 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₉H₁₆N₃O₁Ru₁, [M-PF₆-DMSO+ACN]⁺: 404.0336, gefunden: 404.0332.

Synthese von 85



Zur Synthese der Verbindung **85** wurde der Triacetonitril-Komplex **62** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden **100**^[206] (19 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 15 min wurden 100 µL DMSO hinzugegeben. Nach weiteren 15 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Diethylether gewaschen, sodass 59 mg (0.11 mmol, 89%) der gewünschten Verbindung als brauner Feststoff isoliert werden konnten.

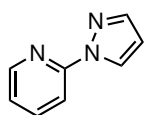
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3103, 1619, 1579, 1450, 1412, 1361, 1320, 1304, 1269, 1219, 1130, 1080, 1055, 1042, 1015, 992, 974, 951, 931, 877, 829, 786, 750, 722, 687, 645, 596, 556, 517, 424, 381 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-D₆): δ = 9.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.09 (td, J = 11.5, 1.3 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 7.4, 5.7, 1.5 Hz, 1H), 4.84 (s, 5H), 4.28 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.93 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-D₆): δ = 156.6, 149.9, 147.8, 138.2, 126.1, 124.5, 121.8, 75.4 (5C), 49.9, 49.0, 38.5 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₅H₁₉N₄O₁Ru₁S₁, [M-PF₆]⁺: 405.0321, gefunden: 405.0319.

Synthese von 89



Zur Synthese der Verbindung **89** wurde Kupferiodid (11 mg, 0.06 mmol, 0.05 eq), Natriummethanolat (102 mg, 1.90 mmol, 1.5 eq) und Hydroxysuccinimid (15 mg, 0.13 mmol, 0.1 eq) in DMSO (2 mL) gelöst und bei 23 °C gerührt. Nach 30 min wurde 2-Brompyridin (200 mg, 1.27 mmol, 1.0 eq, ρ = 1.66 g/mL) und Pyrazol (86 mg, 1.27 mmol, 1.0 eq) hinzugegeben und bei 130 °C gerührt. Nach 4 Tagen wurde das Gemisch eingeeengt und über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Hexan/Ethylacetat 6:1 → 3:1) gereinigt, sodass 118 mg (0.81 mmol, 64%) der gewünschten Verbindung als farbloses Öl isoliert werden konnten.

DC: R_f = 0.49 (Hexan/Ethylacetat, 3:1).

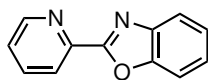
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3146, 3127, 3093, 3063, 1715, 1615, 1590, 1576, 1511, 1470, 1452, 1417, 1404, 1388, 1334, 1313, 1260, 1248, 1220, 1198, 1140, 1127, 1090, 1039, 991, 970, 935, 913, 881, 857, 778, 758, 738, 712, 650, 620, 609, 510, 470, 406 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-D₆): δ = 8.61 (dd, J = 2.7, 0.7 Hz, 1H), 8.45 (ddd, J = 4.9, 1.5, 1.0 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.95 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J = 6.7, 4.8, 1.9 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 2.6, 1.7 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, Aceton-D₆): δ = 152.6, 149.1, 142.7, 139.9, 127.5, 122.5, 112.9, 108.5 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₈H₇N₃Na₁, [M+Na]⁺: 168.0543, gefunden: 168.0532.

Synthese von 98



Zur Synthese der Verbindung **98** wurde 2-Pyridincarbaldehyd (100 mg, 0.93 mmol, 1.0 eq, $\rho = 1.13 \text{ g/mL}$), 2-Aminopenol (101 mg, 0.93 mmol, 1.0 eq) und 4-Methoxy-TEMPO (9 mg, 0.05 mmol, 0.05 eq) unter Luft bei 120 °C gerührt. Nach 4 h wurde das Gemisch eingeeengt und über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Hexan/Ethylacetat 2:1 \rightarrow 1:1) gereinigt, sodass 34 mg (0.17 mmol, 19%) der gewünschten Verbindung als orangener Feststoff isoliert werden konnten.

DC: $R_f = 0.15$ (Hexan/Ethylacetat, 2:1).

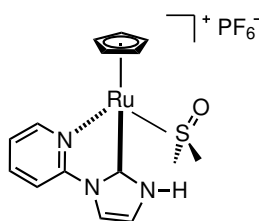
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3059, 2922, 2852, 1583, 1553, 1451, 1438, 1375, 1347, 1315, 1290, 1242, 1199, 1147, 1117, 1091, 1076, 1039, 1004, 991, 934, 891, 852, 808, 798, 761, 738, 703, 628, 616, 561, 542, 496, 423, 400 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 8.81$ (dq, $J = 4.7, 0.9 \text{ Hz}$, 1H), 8.40 (dt, $J = 7.9, 1.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.04 (td, $J = 11.7, 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.60 (ddd, $J = 7.7, 4.8, 1.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.49 (td, $J = 11.0, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.45 (td, $J = 7.3, 1.5 \text{ Hz}$, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 161.7, 151.0, 150.1, 146.1, 141.8, 137.1, 125.9, 125.7, 124.8, 123.5, 120.3, 110.9 \text{ ppm}$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_1$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 197.0710, gefunden: 197.0707.

Synthese von 101



Zur Synthese der Verbindung **101** wurde der Komplex **62** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) und der Ligand **104**^[139] (18 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) in Dichlormethan gelöst und bei 23 °C gerührt. Nach 2 Tagen wurde 0.1 mL DMSO hinzugegeben und das Gemisch weitere 20 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet sowie mit Ethylacetat gewaschen, sodass 56 mg (0.10 mmol, 87%) der gewünschten Verbindung als brauner Feststoff isoliert werden konnten.

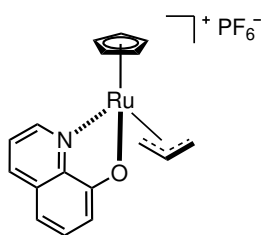
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3126, 3010, 2921, 2856, 1731, 1614, 1580, 1496, 1455, 1444, 1411, 1354, 1318, 1301, 1280, 1251, 1164, 1135, 1086, 1015, 955, 917, 875, 824, 777, 743, 683, 593, 555, 524, 469, 434, 420 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6): $\delta = 13.33$ (s, 1H), 9.12 (dt, $J = 5.7, 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.37 (t, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J = 3.7 \text{ Hz}$, 2H), 7.65 (t, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.30 (dt, $J = 5.6, 4.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.95 (s, 5H), 3.12 (s, 3H), 2.90 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- D_6): $\delta = 190.3, 156.6, 152.9, 139.4, 121.6, 121.3, 116.2, 111.9, 79.1$ (5C), 52.6, 52.5 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_1\text{Ru}_1\text{S}_1$, $[\text{M-PF}_6]^+$: 390.0212, gefunden: 390.0210.

Synthese von 110



Zur Synthese der Verbindung **110** wurde der Triacetonitril-Komplex **62** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden **120** (22 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 30 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Ethylacetat gewaschen, sodass 49 mg (0.10 mmol, 83%) der gewünschten Verbindung als brauner Feststoff isoliert werden konnten.

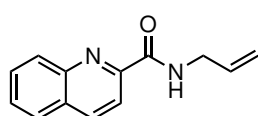
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3124, 1585, 1572, 1501, 1466, 1426, 1389, 1374, 1318, 1285, 1231, 1177, 1113, 974, 921, 879, 836, 818, 786, 761, 751, 632, 586, 556, 523, 503, 473, 452, 417, 402 cm^{-1} .

^1H -NMR (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 8.95 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.29 (s, 5H), 4.63 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.19 (m, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (126 MHz, Aceton- D_6): δ = 170.3, 156.2, 146.6, 140.6, 131.6, 131.1, 124.5, 116.6, 112.8, 99.4, 97.0 (5C), 69.9, 63.4 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_1\text{O}_1\text{Ru}_1$, $[\text{M}-\text{PF}_6]^+$: 352.0275, gefunden: 352.0273.

Synthese von 112



Zur Synthese der Verbindung **112** wurde 2-Carboxyquinolin (100 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq), EDCI (132 mg, 0.69 mmol, 1.2 eq) und *N*-Hydroxysuccinimid (67 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq) in THF (5 mL) gelöst und für 30 min bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde Allylamin (33 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq, ρ = 0.76 mg/L) hinzugegeben. Nach 18 h wurde das Gemisch mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit Salzsäure (2 M) sowie Natronlauge (5%) gewaschen und dann eingedunstet. Der Rückstand wurde über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Hexan/Ethylacetat 1:2) gereinigt, sodass 107 mg (0.50 mmol, 87%) der gewünschten Verbindung als farbloses Öl isoliert werden konnten.

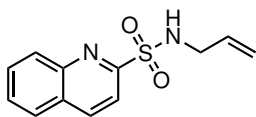
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3388, 3063, 2919, 2852, 1669, 1619, 1593, 1562, 1523, 1499, 1426, 1378, 1340, 1308, 1291, 1259, 1209, 1167, 1145, 1112, 1016, 994, 947, 919, 875, 847, 796, 774, 738, 649, 624, 591, 500, 480, 430, 398 cm^{-1} .

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.43 (s, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 8.1, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 8.5, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 6.01 (ddt, J = 17.1, 10.3, 5.5 Hz, 1H), 5.34 (dq, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 5.22 (dq, J = 10.2, 1.4 Hz, 1H), 4.18 (tt, J = 8.8, 1.6 Hz, 2H) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 164.5, 149.9, 146.6, 137.6, 134.3, 130.2, 129.8, 129.5, 128.0, 127.9, 119.0, 116.6, 42.1 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_1$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 213.1022, gefunden: 213.1022.

Synthese von 115



Zur Synthese der Verbindung **115** wurde 2-Mercaptochinolin^[146,147] (200 mg, 1.24 mmol, 1.0 eq) in Salzsäure (1 M, 10 mL) und Dichlormethan (10 mL) dispergiert und tropfenweise bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Natriumhypochlorid-Lösung (6%, 5.4 mL, 4.35 mmol, 3.5 eq) versetzt. Nach 10 min bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden die zwei Phasen getrennt und die organische Phase zu einer Lösung aus Allylbromid (150 mg, 1.24 mmol, 1.0 eq), Triethylamin (188 mg, 1.86 mmol, 1.5 eq, $\rho = 0.73\text{ mg/L}$) und Dichlormethan (10 mL) gegeben. Das resultierende Gemisch wurde für 1 h bei $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde mit Natronlauge (5%) und Wasser gewaschen und die organische Phase eingeeengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Hexan/Ethylacetat 1:1) gereinigt, sodass 233 mg (0.94 mmol, 76%) der gewünschten Verbindung als gelber Feststoff isoliert werden konnten.

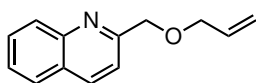
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3117, 2960, 2923, 2856, 1579, 1563, 1496, 1445, 1424, 1377, 1326, 1294, 1260, 1170, 1147, 1130, 1101, 1074, 1017, 999, 984, 935, 919, 866, 831, 799, 785, 768, 754, 672, 649, 616, 546, 522, 489, 478, 451, 398\text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.37$ (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.1, 1.2\text{ Hz}$, 1H), 7.83 (ddd, $J = 8.5, 6.9, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (ddd, $J = 8.1, 7.0, 1.1\text{ Hz}$, 1H), 5.80 (ddt, $J = 17.0, 10.2, 5.8\text{ Hz}$, 1H), 5.31 (t, $J = 6.1\text{ Hz}$, 1H), 5.21 (dq, $J = 17.1, 1.4\text{ Hz}$, 1H), 5.07 (dq, $J = 10.1, 1.3\text{ Hz}$, 1H), 3.80 (tt, $J = 9.0, 1.5\text{ Hz}$, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.3, 147.2, 138.8, 133.4, 131.2, 130.1, 129.0, 129.0, 128.0, 118.1, 117.8, 46.7\text{ ppm}$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_1$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 249.0692, gefunden: 249.0693.

Synthese von 118

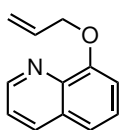


Zur Synthese der Verbindung **118** wurde 2-Hydroxymethylchinolin^[148] (200 mg, 1.26 mmol, 1.0 eq), Natriumhydrid (60%, 55 mg, 1.38 mmol, 1.1 eq) und Allylbromid (167 mg, 1.38 mmol, 1.1 eq, $\rho = 1.40\text{ mg/L}$) in DMF (5 mL) gelöst und bei $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach 1 h wurde das Gemisch eingeeengt und über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Hexan/Ethylacetat 3:1) gereinigt, sodass 213 mg (1.07 mmol, 85%) der gewünschten Verbindung als braunes Öl isoliert werden konnten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.20$ (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.1, 1.2\text{ Hz}$, 1H), 7.72 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.54 (ddd, $J = 8.0, 6.9, 1.1\text{ Hz}$, 1H), 6.01 (ddt, $J = 17.3, 10.4, 5.6\text{ Hz}$, 1H), 5.36 (dq, $J = 17.2, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 5.25 (dq, $J = 10.4, 1.4\text{ Hz}$, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.16 (dt, $J = 5.7, 1.4\text{ Hz}$, 2H) ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_1\text{O}_1\text{Na}_1$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 222.0889, gefunden: 222.0888.

Synthese von 120



Zur Synthese der Verbindung **120** wurde 8-Hydroxychinolin (500 mg, 3.44 mmol, 1.0 eq) in DMF (5 mL) gelöst und mit Kaliumcarbonat (952 mg, 6.88 mmol, 2.0 eq) sowie Allylbromid (952 mg, 6.88 mmol, 2.0 eq, $\rho = 1.40$ g/mL) versetzt und für 18 h bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch eingengt und über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Hexan/Ethylacetat 3:1 \rightarrow 1:2) gereinigt, sodass 291 mg (1.57 mmol, 46%) der gewünschten Verbindung als gelbes Öl isoliert werden konnten.

DC: $R_f = 0.20$ (Hexan/Ethylacetat, 3:1).

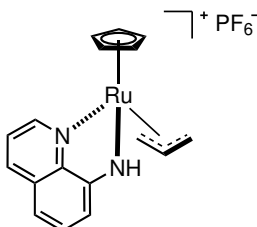
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3061, 3010, 2923, 2856, 1647, 1614, 1596, 1569, 1498, 1471, 1424, 1375, 1315, 1259, 1242, 1203, 1182, 1120, 1102, 1077, 1029, 982, 924, 866, 820, 789, 748, 707, 641, 576, 507, 487, 474, 442$ cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-D₆): $\delta = 8.86$ (dd, $J = 4.2, 1.9$ Hz, 1H), 8.30 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.4, 4.3$ Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.20 (dd, $J = 5.6, 3.6$ Hz, 1H), 6.17 (ddt, $J = 17.3, 10.6, 5.3$ Hz, 1H), 5.51 (dq, $J = 17.3, 1.7$ Hz, 1H), 5.31 (dq, $J = 10.6, 1.5$ Hz, 1H), 4.77 (dt, $J = 5.3, 1.4$ Hz, 2H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-D₆): $\delta = 153.9, 148.9, 139.8, 135.7, 133.7, 129.0, 126.7, 121.7, 119.7, 117.6, 109.9, 69.0$ ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₂H₁₂N₁O₁, [M+H]⁺: 186.0913, gefunden: 186.0915.

Synthese von 121



Zur Synthese der Verbindung **121** wurde der Triacetonitril-Komplex **62** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden **124**^[207] (21 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 30 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Diethylether gewaschen, sodass 46 mg (0.09 mmol, 77%) der gewünschten Verbindung als orangener Feststoff isoliert werden konnten.

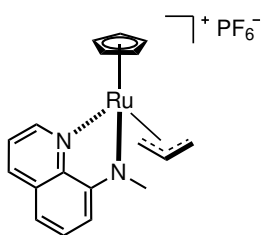
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3317, 2464, 2166, 1585, 1508, 1446, 1412, 1388, 1372, 1312, 1246, 1212, 1173, 1141, 1104, 1084, 1055, 1031, 1003, 947, 898, 822, 777, 739, 651, 597, 555, 520, 506, 472, 460, 424, 395$ cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-D₆): $\delta = 9.87$ (dd, $J = 5.0, 1.3$ Hz, 1H), 8.63 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.72 (dd, $J = 15.5, 7.6$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.51 (m, 2H), 5.06 (s, 5H), 4.75 (m, 1H), 4.11 (dt, $J = 13.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, Aceton-D₆): $\delta = 159.8, 148.6, 148.5, 146.3, 138.4, 130.9, 129.3, 128.2, 128.2, 128.2, 128.1, 124.8, 80.5, 66.9, 66.7, 58.3, 38.1, 38.1$ ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₇H₁₇N₂Ru₁, [M-PF₆]⁺: 351.0434, gefunden: 351.0433.

Synthese von 122



Zur Synthese der Verbindung **122** wurde der Triacetonitril-Komplex **62** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden **125** (23 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 30 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Diethylether gewaschen, sodass 55 mg (0.11 mmol, 90%) der gewünschten Verbindung als gelben Feststoff isoliert werden konnten.

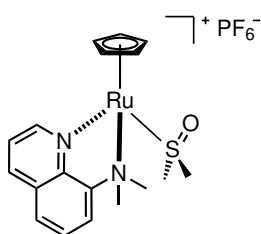
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3121, 2939, 1582, 1504, 1467, 1423, 1390, 1311, 1241, 1214, 1139, 1105, 1071, 1011, 948, 910, 877, 820, 786, 764, 733, 654, 595, 555, 526, 497, 477, 461, 423 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-D₆): δ = 9.84 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.25 (ddd, J = 13.3, 6.2, 1.4 Hz, 1H), 5.13 (s, 5H), 5.03 (ddt, J = 11.1, 7.3, 6.2 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 13.3, 6.2 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.60 (d, J = 11.0 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, Aceton-D₆): δ = 159.6, 153.9, 145.4, 138.4, 131.0, 129.2, 128.4, 125.0, 124.7, 81.9 (5C), 77.2, 59.3, 57.9, 37.1 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₈H₁₉N₂Ru₁, [M-PF₆]⁺: 356.0591, gefunden: 365.0588.

Synthese von 123



Zur Synthese der Verbindung **123** wurde der Triacetonitril-Komplex **62** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden **127**^[152] (20 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 15 min wurden 100 μ L DMSO hinzugegeben. Nach weiteren 15 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Diethylether gewaschen, sodass 60 mg (0.11 mmol, 89%) der gewünschten Verbindung als braunes Wachs isoliert werden konnten.

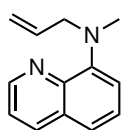
ten.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3641, 3433, 3106, 2920, 1648, 1583, 1508, 1473, 1412, 1378, 1316, 1299, 1248, 1216, 1141, 1081, 1015, 965, 954, 931, 913, 825, 781, 742, 720, 684, 619, 593, 555, 526, 479, 463, 424, 400, 384 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-D₆): δ = 9.55 (dd, J = 11.8, 5.0 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 8.3, 6.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 4.78 (dd, J = 6.3, 1.8 Hz, 5H), 3.50 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.55 (s, 6H) ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₈H₂₀N₃Ru₁, [M-PF₆-DMSO+ACN]⁺: 380.0700, gefunden: 380.0698.

Synthese von 125



Zur Synthese der Verbindung **125** wurde die Verbindung **124**^[207] (100 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq), Formalin (37%, 220 mg, 2.71 mmol, 5.0 eq, $\rho = 1.09$ g/mL) und Essigsäure (65 mg, 1.08 mmol, 2.0 eq, $\rho = 1.05$ g/mL) in Wasser (0.4 mL) und Acetonitril (2.0 mL) gelöst. Das Gemisch wurde mit Natriumcyanoborhydrid (68 mg, 1.08 mmol, 2.0 eq) versetzt und bei 23 °C für 23 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Hexan/Ethylacetat 5:1) gereinigt, sodass 81 mg (0.41 mmol, 76%) der gewünschten Verbindung als gelbes Öl isoliert werden konnten.

DC: $R_f = 0.56$ (Hexan/Ethylacetat, 2:1).

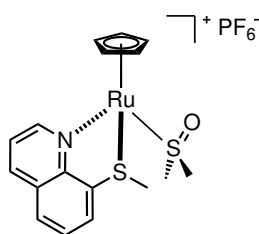
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3073, 2977, 2947, 2851, 2788, 1640, 1606, 1595, 1565, 1499, 1470, 1450, 1419, 1388, 1363, 1351, 1307, 1249, 1210, 1179, 1153, 1121, 1080, 1050, 1032, 997, 914, 844, 822, 804, 788, 747, 711, 657, 636, 582, 547, 508, 459, 438, 395$ cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-D₆): $\delta = 9.27$ (dd, $J = 4.0, 1.8$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.81 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.2, 1.5$ Hz, 1H), 6.53 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 6.3$ Hz, 1H), 5.66 (dq, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.57 (m, 1H), 4.72 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.43 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, Aceton-D₆): $\delta = 149.9, 147.8, 143.3, 137.3, 137.1, 130.8, 127.6, 121.7, 120.3, 116.8, 115.9, 59.9, 40.1$ ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₃H₁₅N₂, [M+H]⁺: 199.1230, gefunden: 199.1231.

Synthese von 128



Zur Synthese der Verbindung **128** wurde der Triacetonitril-Komplex **62** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden **131** (21 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 15 min wurden 100 μ L DMSO hinzugegeben. Nach weiteren 15 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Diethylether gewaschen, sodass 55 mg (0.10 mmol, 81%) der gewünschten Verbindung als brauner Feststoff isoliert werden konnten.

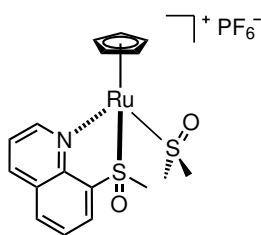
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3117, 1586, 1497, 1459, 1418, 1379, 1365, 1304, 1227, 1207, 1095, 1029, 1012, 979, 963, 922, 878, 834, 820, 771, 759, 699, 630, 593, 556, 451, 427, 384$ cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-D₆): $\delta = 9.75$ (dd, $J = 5.1, 1.4$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.84 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.3, 5.1$ Hz, 1H), 5.05 (s, 5H), 3.13 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-D₆): $\delta = 160.4, 148.2, 138.4, 137.2, 135.3, 130.2, 129.7, 128.2, 123.4, 78.2$ (5C), 32.3 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₇H₁₇N₂O₂Ru₁S₁, [M-PF₆-DMSO+ACN]⁺: 383.0154, gefunden: 383.0150.

Synthese von 129



Zur Synthese der Verbindung **129** wurde der Triacetonitril-Komplex **62** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden **132** (22 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 15 min wurden 100 µL DMSO hinzugegeben. Nach weiteren 15 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Ether gewaschen, sodass 55 mg (0.09 mmol, 79%) der gewünschten Verbindung als gelber Feststoff isoliert werden konnten.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3648, 3114, 3011, 2922, 1615, 1591, 1572, 1498, 1419, 1389, 1309, 1209, 1159, 1090, 1018, 955, 821, 776, 740, 720, 682, 626, 594, 555, 476, 461, 451, 424, 402, 382 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-D₆): 3 Signalsätze (a:b:c ≈ 5:1:3; die Me-Gruppen vom DMSO und Thiochinolin konnten nicht zugeordnet werden): δ =

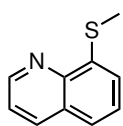
a) 10.01 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 8.83 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 8.78 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 8.10 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 5H) ppm;

b) 9.82 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 8.78 (dd, J = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 8.75 (dd, J = 7.2, 1.3 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 8.07 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 5.50 (s, 5H) ppm;

c) 9.88 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 8.06 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 5.58 (s, 5H) ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₇H₂₀N₁O₂Ru₁S₁, [M-PF₆]⁺: 435.9977, gefunden: 435.9974.

Synthese von 131



Zur Synthese der Verbindung **131** wurden das HCl-Salz von 8-Mercaptochinolin (100 mg, 0.51 mmol, 1.0 eq), Kaliumcarbonat (211 mg, 1.53 mmol, 3.0 eq) und Methyljodid (144 mg, 1.01 mmol, 2.0 eq, ρ = 2.28 g/mL) in DMF (2 mL) gelöst und 1 h bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch direkt über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Hexan/Ethylacetat 5:1 → 3:1) gereinigt, sodass 78 mg (0.45 mmol, 87%) der gewünschten Verbindung als gelbes Öl isoliert werden konnten.

DC: R_f = 0.47 (Hexan/Ethylacetat, 3:1).

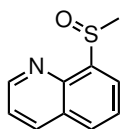
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3043, 2993, 2955, 2916, 2852, 1941, 1865, 1790, 1602, 1591, 1556, 1489, 1455, 1435, 1420, 1376, 1357, 1324, 1304, 1260, 1231, 1219, 1146, 1129, 1092, 1072, 1030, 987, 967, 950, 896, 838, 819, 789, 765, 654, 629, 565, 551, 531, 495, 463, 434, 400 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, Aceton-D₆): δ = 8.87 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.1, 2.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, Aceton-D₆): δ = 149.7, 146.0, 141.6, 137.1, 129.0, 127.7, 124.1, 123.4, 122.8, 13.9 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₀H₁₀N₁S₁, [M+H]⁺: 176.0528, gefunden: 176.0529.

Synthese von 132



Zur Synthese der Verbindung **132** wurde die Verbindung **131** (50 mg, 0.29 mmol, 1.0 eq) und Wasserstoffperoxid (65 mg, 0.57 mmol, 2.0 eq) in Essigsäure (3 mL) gelöst und für 20 h bei 23 °C gerührt. Das Gemisch wurde mit Natronlauge (15%) neutralisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde eingengt und über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Ethylacetat) gereinigt, sodass 48 mg (0.25 mmol, 87%) der gewünschten Verbindung als farbloses Öl isoliert werden konnten.

DC: $R_f = 0.24$ (Ethylacetat).

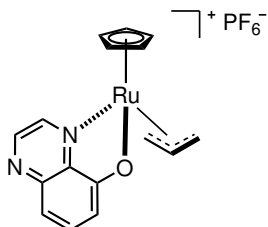
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3002, 2919, 2850, 1609, 1591, 1561, 1540, 1491, 1457, 1413, 1387, 1360, 1307, 1292, 1238, 1197, 1145, 1131, 1055, 1033, 963, 948, 939, 826, 805, 784, 768, 682, 652, 627, 565, 546, 532, 467, 451, 421, 403 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 8.94$ (dd, $J = 4.2, 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 8.48 (dd, $J = 8.4, 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.22 (dd, $J = 7.2, 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 8.13 (dd, $J = 8.1, 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.0, 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.4, 4.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.93 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 151.2, 146.0, 144.7, 137.5, 131.2, 129.3, 127.5, 126.2, 123.2, 42.8 \text{ ppm}$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_1\text{O}_1\text{S}_1\text{Na}_1$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 214.0297, gefunden: 214.0299.

Synthese von 133



Zur Synthese der Verbindung **133** wurde der Triacetonitril-Komplex **62** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden **138** (22 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 30 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Dichlormethan gewaschen, sodass 55 mg (0.11 mmol, 92%) der gewünschten Verbindung als brauner Feststoff isoliert werden konnten.

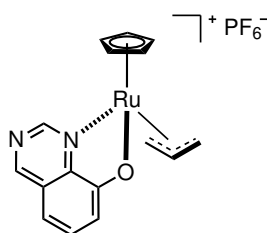
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3130, 1579, 1548, 1495, 1471, 1428, 1406, 1383, 1366, 1309, 1280, 1222, 1206, 1108, 1056, 1021, 998, 938, 906, 875, 816, 751, 741, 659, 633, 596, 555, 527, 504, 484, 465, 424, 406, 393, 382 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 9.01$ (d, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.87 (d, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.64 (t, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.2, 0.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.1, 0.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.36 (s, 5H), 4.82 (m, 2H), 4.47 (m, 2H), 4.27 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 171.0, 149.9, 148.0, 145.9, 140.3, 134.3, 116.5, 113.8, 100.0, 97.1$ (5C), $71.2, 63.4 \text{ ppm}$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_1\text{Ru}_1$, $[\text{M}-\text{PF}_6]^+$: 353.0227, gefunden: 353.0223.

Synthese von 134



Zur Synthese der Verbindung **134** wurde der Triacetonitril-Komplex **62** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden **143** (22 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 30 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Ethylacetat gewaschen, sodass 55 mg (0.11 mmol, 92%) der gewünschten Verbindung als brauner Feststoff isoliert werden konnten.

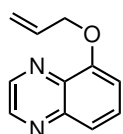
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3121, 2164, 2019, 1728, 1628, 1582, 1554, 1479, 1425, 1377, 1317, 1244, 1211, 1176, 1119, 1045, 1003, 925, 831, 763, 649, 556, 521, 469, 454, 433, 393 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 9.57 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 7.56 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 6.37 (s, 5H), 4.75 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.45 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.24 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 169.8, 163.1, 159.7, 147.8, 132.8, 127.9, 120.6, 111.8, 99.6, 96.9 (5C), 70.4, 63.1 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_1\text{Ru}_1$, $[\text{M-PF}_6]^+$: 353.0227, gefunden: 353.0223.

Synthese von 138



Zur Synthese der Verbindung **138** wurde 5-Hydroxychinoxalin (100 mg, 0.68 mmol, 1.0 eq), Allylbromid (166 mg, 1.37 mmol, 2.0 eq, ρ = 1.40 g/mL), und Kaliumcarbonat (189 mg, 1.37 mmol, 2.0 eq) in Aceton (2 mL) dispergiert und im Druckrohr bei 100 °C für 3 h gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Ethylacetat) gereinigt, sodass 104 mg (0.56 mmol, 82%) der gewünschten Verbindung als braunes Öl isoliert werden konnten.

DC: R_f = 0.61 (Ethylacetat).

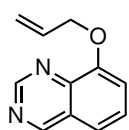
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3073, 3012, 2975, 2921, 2870, 1916, 1648, 1607, 1575, 1554, 1494, 1473, 1430, 1405, 1392, 1359, 1300, 1258, 1228, 1200, 1159, 1096, 1073, 1019, 983, 952, 889, 867, 825 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Aceton- D_6): δ = 8.87 (dd, J = 11.0, 1.7 Hz, 2H), 7.73 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.21 (ddt, J = 17.2, 10.6, 5.3 Hz, 1H), 5.56 (dq, J = 17.3, 1.7 Hz, 1H), 5.31 (dq, J = 10.6, 1.5 Hz, 1H), 4.84 (dt, J = 5.3, 1.5 Hz, 2H), ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, Aceton- D_6): δ = 154.5, 145.4, 143.9, 143.6, 135.5, 133.4, 129.8, 121.0, 116.9, 110.0, 69.5 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_1\text{Na}_1$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 209.0685, gefunden: 209.0685.

Synthese von 143



Zur Synthese der Verbindung **143** wurde 8-Methoxychinazolin^[154,155] (300 mg, 1.87 mmol, 1.0 eq) in Dichlormethan (5 mL) gelöst und mit Bortribromid (1 M in Heptan, 5.62 mL, 5.62 mmol, 3.0 eq) versetzt. Nach 15 min bei 23 °C wurde das Gemisch mehrfach mit Methanol verdünnt und eingeeengt. Anschließend wurde der Rückstand in Dichlormethan gelöst und mit wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde eingeeengt und das so erhaltene Rohprodukt in DMF (3 mL) gelöst, mit Natriumhydrid (60%, 149 mg, 3.74 mmol, 2.0 eq) und Allylbromid (453 mg, 3.74 mmol, 2.0 eq, $\rho = 1.4$ g/mL) versetzt. Nach 3 h bei 23 °C wurde das Reaktionsgemisch über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Hexan/Ethylacetat 1:1 \rightarrow 0:1) gereinigt, sodass 246 mg (1.32 mmol, 71%) der gewünschten Verbindung als gelbes Öl isoliert werden konnten.

DC: $R_f = 0.57$ (Ethylacetat).

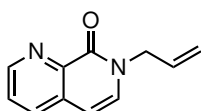
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3080, 3058, 3018, 2923, 2869, 1933, 1684, 1648, 1612, 1580, 1567, 1483, 1461, 1426, 1409, 1380, 1366, 1305, 1256, 1202, 1179, 1113, 1088, 1057, 983, 967, 936, 878, 811, 760, 750, 649, 578, 546, 506, 469, 432, 415$ cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-D₆): $\delta = 9.47$ (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 6.20 (ddt, $J = 17.3, 10.5, 5.2$ Hz, 1H), 5.56 (dq, $J = 17.3, 1.7$ Hz, 1H), 5.32 (dq, $J = 10.6, 1.5$ Hz, 1H), 4.85 (dt, $J = 5.1, 1.5$ Hz, 2H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, Aceton-D₆): $\delta = 160.9, 155.1, 154.9, 143.4, 134.4, 129.1, 127.2, 119.8, 118.0, 115.1, 70.5$ ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₁H₁₁N₂O₁, $[M+H]^+$: 187.0866, gefunden: 187.0864.

Synthese von 150



Zur Synthese der Verbindung **150** wurde die Verbindung **148**^[156] (78 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq) in DMF (3 mL) gelöst und mit Natriumhydrid (60%, 24 mg, 0.59 mmol, 1.1 eq) sowie Allylbromid (71 mg, 0.59 mmol, 1.1 eq, $\rho = 1.40$ g/mL) versetzt und für 20 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch eingeeengt und über neutrales Aluminiumoxid (Flash-Chromatographie, Dichlormethan/Methanol 100:3) gereinigt, sodass 89 mg (0.53 mmol, 99%) der gewünschten Verbindung als braunes Öl isoliert werden konnten.

DC: $R_f = 0.2$ (Dichlormethan/Methanol, 100:3).

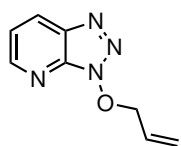
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3081, 3018, 2924, 1659, 1619, 1594, 1542, 1484, 1416, 1364, 1315, 1287, 1232, 1199, 1166, 1142, 1122, 1070, 984, 928, 911, 883, 823, 770, 719, 693, 642, 607, 587, 542, 487, 461, 398$ cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, Aceton-D₆): $\delta = 8.77$ (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.03 (ddt, $J = 17.1, 10.3, 5.7$ Hz, 1H), 5.21 (dq, $J = 17.1, 1.6$ Hz, 1H), 5.19 (dq, $J = 10.3, 1.4$ Hz, 1H), 4.70 (dt, $J = 5.7, 1.6$ Hz, 2H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, Aceton-D₆): $\delta = 160.8, 149.9, 143.1, 135.2, 134.4, 134.3, 134.1, 127.3, 117.8, 104.1, 51.2$ ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₁H₁₁N₂O₁, $[M+H]^+$: 187.0866, gefunden: 187.0867.

Synthese von 152



Zur Synthese der Verbindung **152** wurde 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (100 mg, 0.73 mmol, 1.0 eq), Allylbromid (178 mg, 1.47 mmol, 2.0 eq, $\rho = 1.40$ g/mL) und Kaliumcarbonat (203 mg, 1.47 mmol, 2.0 eq) in Aceton (5 mL) dispergiert und im Druckrohr bei 80 °C für 22 h gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Hexan) gereinigt, sodass 123 mg (0.70 mmol, 96%) der gewünschten Verbindung als braunes Öl isoliert werden konnten.

DC: $R_f = 0.27$ (Hexan).

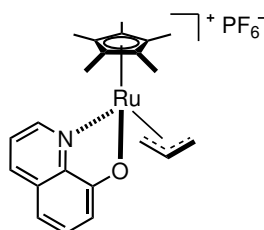
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3033, 2923, 2853, 1971, 1735, 1642, 1589, 1455, 1425, 1415, 1396, 1377, 1349, 1331, 1286, 1267, 1256, 1242, 1226, 1209, 1165, 1139, 1120, 1103, 1019, 1008, 992, 952, 937, 884, 808, 771, 728, 666, 649, 608, 582, 561, 510, 430, 413$ cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-D₆): $\delta = 8.78$ (dd, $J = 4.5, 1.2$ Hz, 1H), 8.47 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.5, 4.5$ Hz, 1H), 6.22 (ddt, $J = 17.1, 10.3, 6.7$ Hz, 1H), 5.38 (dq, $J = 17.2, 1.3$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.16 (dt, $J = 6.6, 0.9$ Hz, 2H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, Aceton-D₆): $\delta = 151.3, 139.9, 134.7, 130.8, 128.8, 121.9, 120.7, 81.1$ ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₈H₉N₄O₁, [M+H]⁺: 177.0771, gefunden: 177.0771.

Synthese von 153



Zur Synthese der Verbindung **153** wurde der Komplex **63** (50 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden **120** (19 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 15 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Ethylacetat gewaschen, sodass 45 mg (0.08 mmol, 77%) der gewünschten Verbindung als orangener Feststoff isoliert werden konnten.

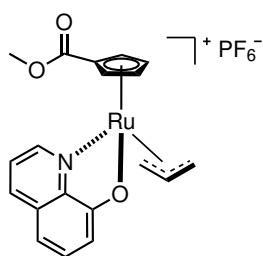
IR (Film): $\tilde{\nu} = 2884, 1586, 1570, 1500, 1464, 1425, 1371, 1342, 1318, 1286, 1240, 1225, 1174, 1111, 1020, 962, 870, 831, 820, 784, 764, 746, 644, 630, 594, 555, 519, 476, 454, 440, 397$ cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, Aceton-D₆): $\delta = 8.59$ (dd, $J = 5.2, 1.1$ Hz, 1H), 8.49 (dd, $J = 8.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.4, 5.1$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 7.9, 0.8$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 7.9, 0.7$ Hz, 1H), 4.85 (tt, $J = 15.4, 6.2$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 6.1, 2.5$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 6.3, 2.9$ Hz, 1H), 3.37 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.87 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 1.71 (s, 15H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, Aceton-D₆): $\delta = 168.7, 152.9, 146.3, 140.7, 131.6, 131.3, 124.9, 117.2, 112.8, 108.2$ (5C), $97.7, 74.7, 64.8, 9.0$ (5C) ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₂₂H₂₆N₁O₁Ru₁, [M-PF₆]⁺: 422.1058, gefunden: 422.1053.

Synthese von 154



Zur Synthese der Verbindung **154** wurde der Triacetonitril-Komplex **165** (50 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden **120** (18 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 30 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Ethylacetat gewaschen, sodass 50 mg (0.09 mmol, 89%) der gewünschten Verbindung als brauner Feststoff isoliert werden konnten.

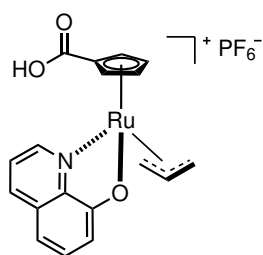
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3121, 2013, 1718, 1573, 1503, 1467, 1374, 1316, 1284, 1198, 1153, 1110, 1037, 959, 830, 775, 753, 740, 637, 586, 556, 526, 499, 451, 414, 394 cm^{-1} .

^1H -NMR (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 8.92 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.3, 5.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.56 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.48 (s, 3H) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 169.5, 163.0, 156.3, 146.4, 141.0, 131.6, 131.2, 124.8, 116.9, 113.4, 100.1 (2C), 99.4, 99.1, 95.7 (2C), 73.1, 65.4, 53.3 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_1\text{O}_3\text{Ru}_1$, $[\text{M}-\text{PF}_6]^+$: 410.0330, gefunden: 410.0326.

Synthese von 155



Zur Synthese der Verbindung **155** wurde der Triacetonitril-Komplex **167** (50 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden **120** (20 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 30 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Ethylacetat gewaschen, sodass 46 mg (0.09 mmol, 85%) der gewünschten Verbindung als brauner Feststoff isoliert werden konnten.

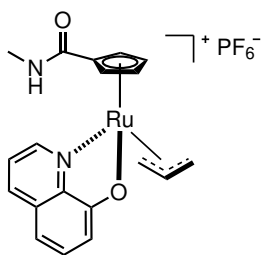
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3130, 1719, 1575, 1505, 1470, 1402, 1378, 1312, 1275, 1239, 1165, 1103, 1031, 990, 889, 827, 817, 784, 775, 749, 720, 640, 593, 556, 523, 506, 483, 449, 416, 381 cm^{-1} .

^1H -NMR (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 8.92 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.34 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 4.84 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.80 (ddt, J = 11.7, 10.8, 5.2 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 6.2, 2.9 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 6.2, 3.0 Hz, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 169.5, 163.4, 156.1, 146.4, 140.9, 131.7, 131.1, 124.8, 117.0, 113.3, 100.1, 99.8, 99.1, 98.1, 97.0, 96.5, 73.5, 65.6 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_1\text{O}_3\text{Ru}_1$, $[\text{M}-\text{PF}_6]^+$: 396.0173, gefunden: 396.0171.

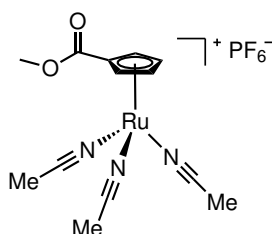
Synthese von 156



Zur Synthese der Verbindung **156** wurde der Triacetonitril-Komplex **169** (50 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden **120** (19 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 30 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Diethylether gewaschen, sodass 50 mg (0.09 mmol, 90%) der gewünschten Verbindung als brauner Feststoff isoliert werden konnten.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{19}H_{19}N_2O_2Ru_1$, $[M-PF_6]^+$: 409.0490, gefunden: 409.0490.

Synthese von 165



Zur Synthese der Verbindung **165** wurde der Komplex **164**^[161] (200 mg, 0.46 mmol, 1.0 eq) in Acetonitril gelöst und unter Stickstoff bei 23 °C mit einer Quecksilberdampflampe (Peschl Ultraviolet, TQ 718 (Z4), 700 W) für 6 h photolysiert. Nach Reaktionsende wurde das Gemisch eingengt, sodass 226 mg (0.46 mmol, 99%) der gewünschte Verbindung als brauner Feststoff isoliert werden konnten.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3011, 2943, 2185, 1715, 1468, 1434, 1366, 1334, 1284, 1193, 1139, 1036, 959, 828, 771, 742, 591, 557, 508, 486, 422,

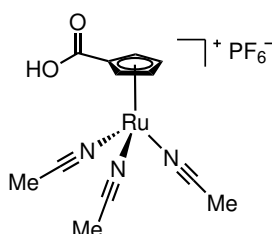
391 cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, Acetonitril-D₃): δ = 5.03 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 4.51 (t, J = 1.9 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.99 (s, 9H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, Acetonitril-D₃): δ = 170.0, 77.5 (2C), 70.1 (2C), 65.9, 52.6 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{13}H_{16}N_3O_2Ru_1$, $[M-PF_6]^+$: 348.0284, gefunden: 348.0281.

Synthese von 167



Zur Synthese der Verbindung **167** wurde der Komplex **166**^[208] (200 mg, 0.46 mmol, 1.0 eq) in Acetonitril gelöst und unter Stickstoff bei 23 °C mit einer Quecksilberdampflampe (Peschl Ultraviolet, TQ 718 (Z4), 700 W) für 6 h photolysiert. Nach Reaktionsende wurde das Gemisch eingengt, sodass 219 mg (0.46 mmol, 99%) der gewünschte Verbindung als brauner Feststoff isoliert werden konnten.

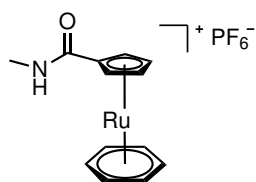
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 1668, 1483, 1404, 1372, 1339, 1281, 1164, 1032, 826, 778, 738, 592, 556, 488, 423, 397, 384 cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, Acetonitril-D₃): δ = 9.24 (s, 1H), 5.01 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 4.48 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 1.96 (s, 9H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, Acetonitril-D₃): δ = 170.2, 78.3 (2C), 70.2 (2C), 64.9 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{12}H_{14}N_3O_2Ru_1$, $[M-PF_6]^+$: 334.0127, gefunden: 334.0125.

Synthese von 168



Zur Synthese der Verbindung **168** wurde Verbindung **166**^[208] (300 mg, 0.69 mmol, 1.0 eq), HBTU (394 mg, 1.04 mmol, 1.5 eq), HOBt (93 mg, 0.69 mmol, 1.0 eq), Methylamin (40%, 80 mg, 1.04 mmol, 1.5 eq, $\rho = 0.9$ g/mL) und DIPEA (268 mg, 2.07 mmol, 3.0 eq, $\rho = 0.76$ g/mL) in DMF (1 mL) gelöst. Nach 21 h bei 23 °C wurde das Gemisch eingeeengt und der Rückstand über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Acetonitril/Wasser/ges. KNO₃ 50:6:2) gereinigt. Die Produktfraktionen wurden eingeeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Ammoniumhexafluorophosphat versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet, sodass 255 mg (0.54 mmol, 78%) der gewünschten Verbindung als farbloser Feststoff isoliert werden konnten.

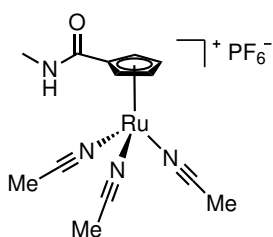
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3444, 3131, 3100, 2164, 1670, 1539, 1443, 1414, 1287, 1185, 1158, 1054, 1032, 980, 927, 861, 820, 788, 555, 506, 467, 408, 396, 388$ cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, Acetonitril-D₃): $\delta = 6.76$ (s, 1H), 6.11 (s, 6H), 5.73 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H), 5.40 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H), 2.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, Acetonitril-D₃): $\delta = 164.0, 91.8, 88.2$ (6C), 82.4 (2C), 80.5 (2C), 26.6 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₃H₁₄N₁O₁Ru₁, [M-PF₆]⁺: 302.0117, gefunden: 302.0115.

Synthese von 169



Zur Synthese der Verbindung **169** wurde der Komplex **168** (200 mg, 0.46 mmol, 1.0 eq) in Acetonitril gelöst und unter Stickstoff bei 23 °C mit einer Quecksilberdampfampe (Peschl Ultraviolet, TQ 718 (Z4), 700 W) für 4 h photolysiert. Nach Reaktionsende wurde das Gemisch eingeeengt, sodass 210 mg (0.43 mmol, 99%) der gewünschte Verbindung als brauner Feststoff isoliert werden konnten.

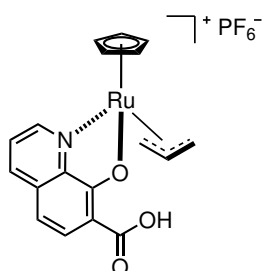
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3335, 2183, 2161, 2017, 2003, 1976, 1635, 1552, 1415, 1367, 1304, 1193, 1153, 1029, 822, 648, 555, 510, 480, 451, 418, 393$ cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, Acetonitril-D₃): $\delta = 6.45$ (s, 1H), 4.84 (t, $J = 1.7$ Hz, 2H), 4.39 (t, $J = 1.7$ Hz, 2H), 2.75 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 1.96 (s, 9H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, Acetonitril-D₃): $\delta = 167.9, 73.8, 72.9, 69.8, 26.5$ ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₃H₁₇N₄O₁Ru₁, [M-PF₆]⁺: 347.0444, gefunden: 347.0441.

Synthese von 170



Zur Synthese der Verbindung **170** wurde der Triacetonitril-Komplex **62** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden **175** (28 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 30 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Dichlormethan gewaschen, sodass 53 mg (0.10 mmol, 82%) der gewünschten Verbindung als orangener Feststoff isoliert werden konnten.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3650, 3123, 2948, 2186, 2149, 1991, 1732, 1708, 1595, 1567, 1508, 1452, 1428, 1401, 1382, 1314, 1232, 1221, 1124, 1061,

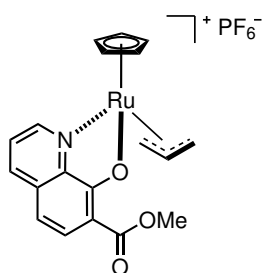
1007, 916, 878, 836, 821, 785, 747, 668, 590, 556, 522, 459, 431, 406, 395 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 9.20 (dd, J = 5.2, 0.9 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.52 (s, 5H), 5.04 (tt, J = 16.6, 6.3 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 6.2, 2.8 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 170.1, 166.2, 158.2, 146.4, 141.0, 134.5, 130.9, 127.0, 118.2, 115.0, 100.8, 97.6 (5C), 69.7, 66.8 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_1\text{O}_3\text{Ru}_1$, $[\text{M-PF}_6]^+$: 396.0173, gefunden: 396.0168.

Synthese von 171



Zur Synthese der Verbindung **171** wurde der Triacetonitril-Komplex **62** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden **174** (29 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 30 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Ethylacetat gewaschen, sodass 54 mg (0.10 mmol, 81%) der gewünschten Verbindung als orangener Feststoff isoliert werden konnten.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3121, 1705, 1610, 1559, 1499, 1448, 1393, 1378, 1314, 1288, 1238, 1222, 1201, 1186, 1150, 1140, 1111, 1063, 1005, 991, 937,

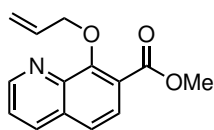
874, 825, 778, 754, 662, 612, 595, 555, 513, 459, 405 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 9.07 (dd, J = 5.2, 1.1 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.3, 5.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.35 (s, 5H), 4.75 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.82 (s, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 172.1, 166.5, 157.0, 148.5, 140.5, 134.2, 131.8, 126.3, 118.5, 112.2, 100.2, 97.1 (5C), 70.0, 64.3, 51.7 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_1\text{O}_3\text{Ru}_1$, $[\text{M-PF}_6]^+$: 410.0330, gefunden: 410.0325.

Synthese von 174



Zur Synthese der Verbindung **174** wurde 8-Hydroxy-7-methylesterchinolin^[162,163] (450 mg, 2.19 mmol, 1.0 eq) in Dimethylformamid (5 mL) gelöst und mit Natriumhydrid (60%, 180 mg, 4.38 mmol, 2.0 eq) und Allylbromid (1.06 g, 8.76 mmol, 4.0 eq, $\rho = 1.40$ g/mL) versetzt. Nach 72 h bei 40 °C wurde das Gemisch im Vakuum eingeeengt und über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Hexan/Ethylacetat 2:1) gereinigt, sodass 110 mg (0.45 mmol, 21%) der gewünschten Verbindung als farbloser Feststoff isoliert werden konnten.

DC: $R_f = 0.18$ (Hexan/Ethylacetat, 2:1).

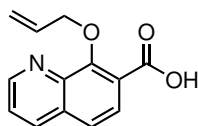
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3074, 2989, 2949, 1719, 1602, 1560, 1499, 1441, 1380, 1350, 1281, 1205, 1132, 1089, 1039, 975, 923, 882, 839, 787, 755, 728, 628, 564, 484, 407$ cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-D₆): $\delta = 8.99$ (dd, $J = 4.1, 1.6$ Hz, 1H), 8.38 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.4, 4.1$ Hz, 1H), 6.26 (ddt, $J = 17.2, 10.5, 5.6$ Hz, 1H), 5.40 (dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H), 5.20 (dq, $J = 10.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.04 (dt, $J = 5.6, 1.4$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, Aceton-D₆): $\delta = 167.6, 156.2, 151.0, 144.1, 137.1, 135.9, 132.4, 127.3, 125.6, 124.0, 123.8, 117.2, 77.0, 52.5$ ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₄H₁₄N₁O₃, [M+H]⁺: 244.0968, gefunden: 244.0973.

Synthese von 175



Zur Synthese der Verbindung **175** wurde die Verbindung **174** (100 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq) in Dimethylformamid (3 mL) gelöst und mit Lithiumhydroxid (51 mg, 1.23 mmol, 3.0 eq) versetzt. Nach 4 h bei 23 °C wurde das Gemisch mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit Essigsäure auf pH 6 gebracht und erneut mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, sodass 81 mg (0.35 mmol, 86%) der gewünschten Verbindung als gelber Feststoff isoliert werden konnten.

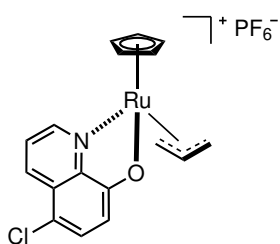
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3067, 2959, 2929, 2729, 2405, 2163, 2037, 1911, 1693, 1618, 1599, 1567, 1498, 1453, 1419, 1376, 1344, 1327, 1279, 1216, 1194, 1162, 1140, 1099, 982, 962, 938, 911, 868, 841, 794, 768, 754, 715, 687, 658, 635, 623, 599, 573, 545, 502, 473, 441, 412$ cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, Aceton-D₆): $\delta = 9.01$ (dd, $J = 4.1, 1.6$ Hz, 1H), 8.40 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.4, 4.1$ Hz, 1H), 6.28 (ddt, $J = 17.2, 10.4, 6.0$ Hz, 1H), 5.42 (dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H), 5.24 (dq, $J = 10.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.20 (dt, $J = 6.1, 1.3$ Hz, 2H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, Aceton-D₆): $\delta = 167.0, 156.0, 151.0, 143.5, 137.2, 135.1, 132.8, 127.8, 124.4, 124.3, 124.0, 118.7, 77.5$ ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₃H₁₁N₁O₃Na₁, [M+Na]⁺: 252.0631, gefunden: 252.0631.

Synthese von 176



Zur Synthese der Verbindung **176** wurde der Triacetonitril-Komplex **62** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden **180** (26 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 30 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Ethylacetat gewaschen, sodass 53 mg (0.10 mmol, 83%) der gewünschten Verbindung als brauner Feststoff isoliert werden konnten.

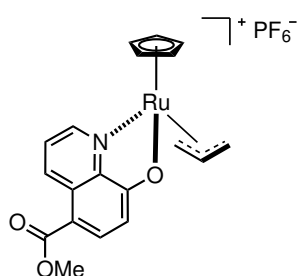
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3124, 1568, 1499, 1459, 1432, 1422, 1407, 1379, 1364, 1312, 1263, 1215, 1091, 1047, 996, 969, 947, 867, 834, 815, 776, 753, 680, 634, 600, 556, 501, 470, 451, 401 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Aceton- D_6): δ = 9.06 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 8.7, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.6, 5.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.32 (s, 5H), 4.77 (tt, J = 10.8, 6.2 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 5.9, 3.0 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 6.2, 2.9 Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, Aceton- D_6): δ = 170.1, 156.9, 147.1, 137.2, 130.6, 128.4, 125.5, 116.0, 113.5, 99.7, 97.1 (5C), 70.2, 63.9 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_1\text{N}_1\text{O}_1\text{Ru}_1$, $[\text{M-PF}_6]^+$: 385.9882, gefunden: 385.9885.

Synthese von 177



Zur Synthese der Verbindung **177** wurde der Triacetonitril-Komplex **62** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden **185** (29 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 30 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Ethylacetat gewaschen, sodass 49 mg (0.09 mmol, 74%) der gewünschten Verbindung als orangener Feststoff isoliert werden konnten.

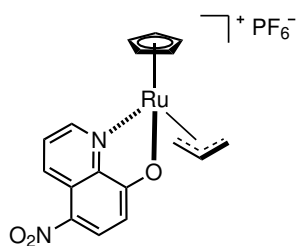
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3650, 3115, 2950, 2049, 2001, 1688, 1594, 1567, 1508, 1474, 1430, 1383, 1327, 1272, 1199, 1163, 1139, 1104, 1067, 1010, 834, 816, 784, 755, 740, 663, 639, 598, 556, 508, 482, 446, 411, 392 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 9.64 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.36 (s, 5H), 4.79 (m, 1H), 4.72 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 5.7, 2.6 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 6.1, 2.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 175.2, 166.5, 156.7, 146.6, 139.3, 136.5, 131.7, 126.1, 115.5, 111.0, 100.0, 97.2 (5C), 69.7, 64.8, 52.0 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_1\text{O}_3\text{Ru}_1$, $[\text{M-PF}_6]^+$: 410.0325, gefunden: 410.0330.

Synthese von 178



Zur Synthese der Verbindung **178** wurde der Triacetonitril-Komplex **62** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden **187** (28 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 30 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Ethylacetat gewaschen, sodass 60 mg (0.11 mmol, 92%) der gewünschten Verbindung als beiger Feststoff isoliert werden konnten.

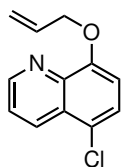
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3119, 1598, 1564, 1508, 1479, 1462, 1425, 1415, 1383, 1289, 1191, 1155, 1105, 1070, 1010, 877, 832, 809, 780, 753, 743, 674, 648, 557, 482, 445, 414, 394 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-D₆): δ = 9.47 (dd, J = 9.0, 1.0 Hz, 1H), 9.19 (dd, J = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 9.0, 5.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.42 (s, 5H), 4.95 (m, 1H), 4.80 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 6.0, 2.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 6.3, 2.9 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, Aceton-D₆): δ = 176.7, 156.6, 144.7, 136.6, 131.2, 130.2, 126.8, 125.6, 133.7, 99.6, 96.4 (5C), 69.0, 64.8 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₇H₁₅N₂O₃Ru₁, [M-PF₆]⁺: 397.0125, gefunden: 397.0123.

Synthese von 180



Zur Synthese der Verbindung **180** wurde 5-Chlorchinolin (300 mg, 1.67 mmol, 1.0 eq) und Natriumhydrid (60%, 133 mg, 3.34 mmol, 2.0 eq) in DMF gelöst und nach 5 min mit Allylbromid (404 mg, 3.34 mmol, 2.0 eq, ρ = 1.4 g/mL) versetzt. Nach 1.5 h bei 23 °C wurde das Reaktionsgemisch über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Hexan/Ethylacetat 2:1 → 1:2) gereinigt, sodass 358 mg (1.63 mmol, 98%) der gewünschten Verbindung als gelbes Öl isoliert werden konnten.

DC: R_f = 0.48 (Hexan/Ethylacetat, 1:1).

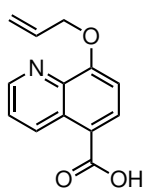
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3092, 3054, 3018, 2988, 2898, 2852, 2165, 1952, 1882, 1649, 1609, 1589, 1565, 1497, 1467, 1445, 1408, 1378, 1363, 1306, 1291, 1255, 1239, 1225, 1204, 1166, 1127, 1117, 1075, 1040, 1026, 983, 940, 917, 824, 805, 785, 754, 709, 653, 639, 596, 579, 527, 464, 423, 383 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-D₆): δ = 8.95 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.20 (ddt, J = 17.3, 10.5, 5.2 Hz, 1H), 5.55 (dq, J = 17.3, 1.7 Hz, 1H), 5.31 (dq, J = 10.6, 1.6 Hz, 1H), 4.82 (dt, J = 5.1, 1.5 Hz, 2H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, Aceton-D₆): δ = 155.2, 150.5, 142.2, 134.4, 133.0, 127.7, 127.5, 123.5, 122.4, 117.9, 110.9, 70.5 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₂H₁₁N₁O₁Cl₁, [M+H]⁺: 220.0524, gefunden: 220.0525.

Synthese von 183



Zur Synthese der Verbindung **183** wurde die Verbindung **182**^[164] (3.1 g, 16.39 mmol, 1.0 eq) in Dimethylformamid (30 mL) gelöst und mit Natriumhydrid (60%, 1.97 g, 49.16 mmol, 3.0 eq) und Allylbromid (5.95 g, 49.16 mmol, 3.0 eq, $\rho = 1.40$ g/mL) versetzt. Nach 17 h bei 23 °C wurde das Gemisch im Vakuum eingeeengt und über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Hexan/Ethylacetat 1:1) gereinigt. Das so isolierte Zwischenprodukt (1.0 g, 3.71 mmol, 1.0 eq) wurde in Dimethylformamid (10 mL) gelöst und mit einer Lösung aus Lithiumhydroxid (467 mg, 11.14 mmol, 3.0 eq) in Wasser (10 mL) versetzt. Nach 20 h bei 23 °C wurde das Gemisch mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Essigsäure auf pH 6 gebracht und anschließend den Niederschlag abzentrifugiert, sodass 678 mg (2.96 mmol, 18%) der gewünschten Verbindung als farbloser Feststoff isoliert werden konnten.

DC: $R_f = 0.34$ (Hexan/Ethylacetat, 1:1).

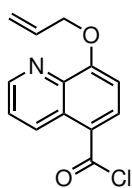
IR (Film): $\tilde{\nu} = 2868, 2736, 2448, 1860, 1685, 1606, 1571, 1508, 1479, 1460, 1422, 1402, 1374, 1317, 1235, 1177, 1144, 1104, 999, 967, 926, 839, 822, 799, 760, 739, 657, 618, 560, 499, 423, 390$ cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-D₆): $\delta = 12.94$ (s, 1H), 9.41 (dd, $J = 8.7, 1.7$ Hz, 1H), 8.91 (dd, $J = 4.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.8, 4.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.18 (ddt, $J = 17.3, 10.7, 5.3$ Hz, 1H), 5.53 (dq, $J = 17.3, 1.6$ Hz, 1H), 5.35 (dq, $J = 10.4, 1.4$ Hz, 1H), 4.86 (dt, $J = 5.4, 1.3$ Hz, 2H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-D₆): $\delta = 168.3, 156.5, 148.5, 139.5, 134.5, 133.3, 131.1, 127.9, 122.3, 122.2, 118.0, 108.2, 69.0$ ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₃H₁₂N₁O₃, [M+H]⁺: 230.0812, gefunden: 230.0813.

Synthese von 184



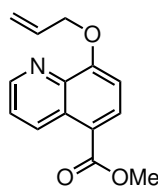
Zur Synthese der Verbindung **184** wurde die Verbindung **183** (400 mg, 1.74 mmol, 1.0 eq) in Dichlormethan (10 mL) gelöst und mit Oxalylchlorid (554 mg, 4.36 mmol, 2.5 eq, $\rho = 1.48$ g/mL) und Dimethylformamid (15 μ L) versetzt. Nach 1 h bei 23 °C wurde das Gemisch im Vakuum getrocknet und der Rückstand mit Tetrahydrofuran gewaschen, sodass 433 mg (1.74 mmol, 100%) der gewünschten Verbindung als farbloser Feststoff isoliert werden konnten.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3353, 3097, 3061, 2849, 1705, 1641, 1622, 1602, 1589, 1543, 1479, 1461, 1422, 1391, 1365, 1296, 1243, 1195, 1137, 1099, 991, 944, 923, 824, 782, 754, 727, 638, 604, 556, 496, 465, 447, 405$ cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, DCM-D₂): $\delta = 9.91$ (dd, $J = 8.9, 1.5$ Hz, 1H), 9.45 (dd, $J = 5.2, 1.4$ Hz, 1H), 8.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 8.9, 5.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.41 (ddt, $J = 17.3, 10.9, 5.5$ Hz, 1H), 5.65 (dq, $J = 17.4, 1.4$ Hz, 1H), 5.49 (dq, $J = 10.6, 1.2$ Hz, 1H), 5.12 (dt, $J = 5.5, 1.3$ Hz, 2H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DCM-D₂): $\delta = 166.5, 155.7, 145.4, 144.2, 141.6, 131.4, 130.7, 128.8, 125.4, 120.8, 120.2, 111.9, 72.5$ ppm.

Synthese von 185



Zur Synthese der Verbindung **185** wurde die Verbindung **184** (150 mg, 0.61 mmol, 1.0 eq) in Methanol (3 mL) gelöst und für 23 h bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch eingeeengt, in Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde eingeeengt und über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Hexan/Ethylacetat 1:1) gereinigt, sodass 132 mg (0.54 mmol, 89%) der gewünschten Verbindung als farbloses Öl isoliert werden konnten.

DC: $R_f = 0.42$ (Hexan/Ethylacetat, 0.42).

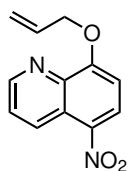
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3465, 2952, 2921, 2852, 1709, 1648, 1605, 1568, 1507, 1478, 1446, 1430, 1389, 1372, 1316, 1279, 1261, 1245, 1224, 1134, 1100, 1051, 1020, 987, 940, 931, 843, 821, 792, 751, 648, 622, 596, 566, 504, 415 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 9.42$ (dd, $J = 8.9, 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 8.92 (dd, $J = 4.2, 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 8.30 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.8, 4.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.22 (ddt, $J = 17.3, 10.5, 5.2 \text{ Hz}$, 1H), 5.58 (dq, $J = 17.4, 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.34 (dq, $J = 10.6, 1.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.89 (dt, $J = 5.2, 1.5 \text{ Hz}$, 2H), 3.94 (s, 3H), ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 167.2, 159.6, 149.9, 141.3, 134.7, 134.1, 133.4, 129.4, 123.8, 118.9, 118.2, 108.8, 70.4, 52.2 \text{ ppm}$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_1\text{O}_3$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 244.0968, gefunden: 244.0969.

Synthese von 187



Zur Synthese der Verbindung **187** wurde 8-Hydroxy-4-nitrochinolin (200 mg, 1.05 mmol, 1.0 eq) in DMF (4 mL) gelöst und mit Natriumhydrid (60%, 84 mg, 2.10 mmol, 2.0 eq) sowie Allylbromid (254 mg, 2.10 mmol, 2.0 eq, $\rho = 1.40 \text{ g/mL}$) versetzt und für 18 h bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch eingeeengt und über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Hexan/Ethylacetat 1:1 \rightarrow 1:2) gereinigt, sodass 116 mg (0.50 mmol, 48%) der gewünschten Verbindung als brauner Feststoff isoliert werden konnten.

DC: $R_f = 0.55$ (Ethylacetat).

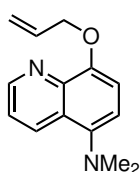
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3099, 2930, 2870, 1991, 1886, 1648, 1615, 1591, 1558, 1499, 1466, 1424, 1391, 1366, 1331, 1298, 1262, 1241, 1183, 1142, 1090, 1007, 984, 960, 923, 837, 829, 814, 793, 739, 660, 646, 632, 615, 558, 491, 463, 447, 420, 409, 384 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 9.12$ (dd, $J = 8.9, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 9.01 (dd, $J = 4.0, 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.52 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.9, 4.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.24 (ddt, $J = 17.2, 10.5, 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 5.61 (dq, $J = 17.3, 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 5.38 (dq, $J = 10.6, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 5.00 (dt, $J = 5.2, 1.5 \text{ Hz}$, 2H), ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 161.0, 150.9, 140.5, 138.6, 133.5, 132.5, 128.2, 125.4, 123.5, 118.6, 108.0, 70.8 \text{ ppm}$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 231.0764, gefunden: 231.0766.

Synthese von 196



Zur Synthese der Verbindung **196** wurde zunächst 5-Amino-8-hydroxychinolin Hydrochloridsalz (365 mg, 1.56 mmol, 1.0 eq), Formalin (37%, 1.3 g, 15.6 mmol, 10.0 eq, $\rho = 1.09$ g/mL) und Essigsäure (93 mg, 1.56 mmol, 1.0 eq, $\rho = 1.05$ g/mL) in Wasser (1 mL) und Acetonitril (5 mL) gelöst. Das Gemisch wurde bei 0 °C mit Natriumcyanoborhydrid (392 mg, 6.24 mmol, 4.0 eq) versetzt und bei 23 °C für 3 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Hexan/Ethylacetat 3:1 \rightarrow 1:1) gereinigt, sodass 204 mg der Verbindung **195** als verunreinigtes Rohprodukt (braunes Öl) isoliert werden konnten. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung zur Synthese der Verbindung **196** verwendet. Dazu wurde die Verbindung **195** (200 mg, 1.06 mmol, 1.0 eq) in DMF (3 mL) gelöst und mit Natriumhydrid (60%, 85 mg, 2.12 mmol, 2.0 eq) sowie Allylbromid (257 mg, 2.12 mmol, 2.0 eq, $\rho = 1.40$ g/mL) versetzt und für 17 h bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch eingengt und über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Hexan/Ethylacetat 1:1 \rightarrow 0:1) gereinigt, sodass 150 mg (0.66 mmol, 42%) der gewünschten Verbindung als braunes Öl isoliert werden konnten.

DC: $R_f = 0.13$ (Hexan/Ethylacetat, 2:1).

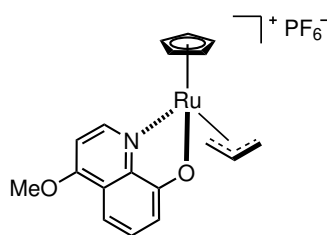
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3078, 3063, 3019, 2981, 2937, 2859, 2821, 2773, 1827, 1646, 1608, 1593, 1574, 1503, 1475, 1462, 1452, 1439, 1422, 1396, 1388, 1367, 1319, 1296, 1269, 1242, 1205, 1185, 1162, 1144, 1092, 1050, 1041, 1018, 982, 906, 828, 815, 791, 751, 668, 624, 611, 576, 503, 487, 473, 445, 422, 397$ cm $^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Aceton-D $_6$): $\delta = 8.85$ (dd, $J = 4.1, 1.7$ Hz, 1H), 8.57 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.6, 4.1$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.19 (ddt, $J = 17.3, 10.6, 5.2$ Hz, 1H), 5.52 (dq, $J = 17.2, 1.8$ Hz, 1H), 5.27 (dq, $J = 10.5, 1.5$ Hz, 1H), 4.76 (dt, $J = 5.3, 1.5$ Hz, 1H), 2.79 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, Aceton-D $_6$): $\delta = 151.8, 149.5, 145.2, 142.7, 135.3, 132.9, 126.1, 121.6, 117.3, 115.5, 111.4, 70.8, 45.8$ (2C) ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C $_{14}$ H $_{17}$ N $_2$ O $_1$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 229.1335, gefunden: 229.1337.

Synthese von 197



Zur Synthese der Verbindung **197** wurde der Triacetonitril-Komplex **62** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden **201** (26 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 30 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Dichlormethan gewaschen, sodass 41 mg (0.12 mmol, 65%) der gewünschten Verbindung als roter Feststoff isoliert werden konnten.

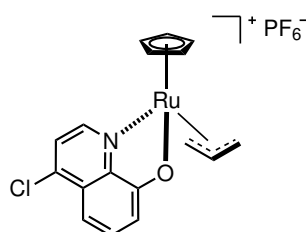
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3124, 1574, 1510, 1472, 1433, 1408, 1389, 1302, 1214, 1192, 1120, 1061, 1038, 1014, 980, 927, 902, 878, 831, 815, 798, 740, 691, 638, 595, 556, 506, 449, 425, 406, 393, 381 cm^{-1} .

^1H -NMR (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 8.76 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 6.24 (s, 5H), 4.56 (m, 2H), 4.35 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.13 (m, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 170.0, 166.3, 157.0, 147.1, 130.0, 124.1, 116.8, 107.0, 104.7, 99.2, 98.8 (5C), 69.0, 63.3, 57.5 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_1\text{O}_2\text{Ru}_1$, $[\text{M}-\text{PF}_6]^+$: 382.0381, gefunden: 382.0377.

Synthese von 198



Zur Synthese der Verbindung **198** wurde der Triacetonitril-Komplex **62** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden **202** (26 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 30 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Dichlormethan gewaschen, sodass 45 mg (0.08 mmol, 70%) der gewünschten Verbindung als orange-roter Feststoff isoliert werden konnten.

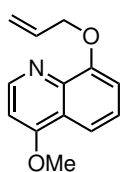
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3120, 1569, 1497, 1462, 1425, 1395, 1363, 1291, 1220, 1205, 1175, 1122, 1053, 1006, 978, 919, 877, 867, 834, 817, 752, 666, 595, 555, 528, 456, 420, 392 cm^{-1} .

^1H -NMR (300 MHz, Aceton- D_6): δ = 8.91 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 6.32 (s, 5H), 4.73 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.21 (m, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, Aceton- D_6): δ = 169.8, 154.4, 145.9, 145.7, 131.3, 128.4, 123.6, 116.8, 108.0, 98.7, 96.1 (5C), 69.1, 62.7 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_1\text{N}_1\text{O}_1\text{Ru}_1$, $[\text{M}-\text{PF}_6]^+$: 385.9882, gefunden: 385.9884.

Synthese von 201



Zur Synthese der Verbindung **201** wurde Acetylchlorid (7.8 mL, 109 mmol, 20 eq) bei 0 °C in Methanol (16 mL) gelöst und nach 5 min 4-Chlor-8-hydroxychinolin^[166] (0.98 g, 5.45 mmol, 1.0 eq) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 80 °C unter Rückfluss für 2 Tage gerührt und anschließend im Vakuum eingeeengt, sodass 4-Methoxy-8-hydroxychinolin (0.59 g, 3.38 mmol, 62%) als farbloser Feststoff erhalten wurde. Das Rohprodukt wurde in DMF (12 mL) gelöst und mit Natriumhydrid (0.16 g, 6.8 mmol, 2.0 eq) sowie Allylbromid (0.6 mL, 6.8 mmol, 2 eq) versetzt und für 3 Tage bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde eingeeengt und über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Ethylacetat) gereinigt, sodass 50 mg (0.23 mmol, 7%) der gewünschten Verbindung als gelbes Öl isoliert werden konnten.

DC: $R_f = 0.21$ (Ethylacetat).

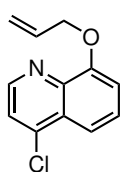
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3078, 3015, 2917, 2853, 1918, 1613, 1591, 1569, 1506, 1469, 1451, 1429, 1407, 1389, 1375, 1358, 1306, 1262, 1213, 1201, 1183, 1114, 1085, 1072, 1042, 988, 948, 923, 888, 849, 831, 809, 797, 763, 751, 688, 645, 627, 614, 583, 570, 540, 496 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-D₆): $\delta = 8.69$ (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.20 (ddt, $J = 17.3, 10.5, 5.2$ Hz, 1H), 5.53 (dq, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.28 (dq, $J = 10.5, 1.5$ Hz, 1H), 4.78 (dt, $J = 5.1, 1.5$ Hz, 1H), 4.07 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, Aceton-D₆): $\delta = 162.8, 155.6, 150.7, 142.6, 134.9, 126.4, 123.4, 117.5, 114.4, 111.6, 101.8, 70.5, 56.3$ ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₃H₁₄N₁O₂, $[M+H]^+$: 216.1030, gefunden: 216.1020.

Synthese von 202



Zur Synthese der Verbindung **202** wurde 4-Chlor-8-hydroxychinolin^[166] (40 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq), Allylbromid (53 mg, 0.44 mmol, 2.0 eq, $\rho = 1.40 \text{ g/mL}$) und Kaliumcarbonat (61 mg, 0.44 mmol, 2.0 eq) in Aceton (2 mL) dispergiert und im Druckrohr bei 80 °C für 4 h gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Hexan/Ethylacetat 2:1 → 1:2) gereinigt, sodass 41 mg (0.19 mmol, 85%) der gewünschten Verbindung als farbloses Öl isoliert werden konnten.

DC: $R_f = 0.19$ (Hexan/Ethylacetat, 3:1).

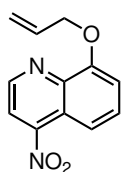
IR (Film): $\tilde{\nu} = 2922, 2853, 1606, 1580, 1557, 1490, 1462, 1421, 1396, 1386, 1356, 1289, 1254, 1220, 1202, 1178, 1123, 1083, 1052, 995, 941, 870, 837, 810, 788, 754, 685, 658, 638, 557, 516, 502, 443, 391 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR (500 MHz, Aceton-D₆): $\delta = 8.78$ (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.5, 8.0$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 7.9, 0.9$ Hz, 1H), 6.21 (ddt, $J = 17.2, 10.5, 5.3$ Hz, 1H), 5.56 (dq, $J = 17.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.31 (dq, $J = 10.5, 1.6$ Hz, 1H), 4.83 (dt, $J = 5.2, 1.4$ Hz, 2H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, Aceton-D₆): $\delta = 154.9, 148.4, 141.5, 141.2, 133.5, 128.0, 127.2, 121.8, 116.8, 115.2, 110.7, 69.4$ ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₂H₁₁Cl₁N₁O₁, $[M+H]^+$: 220.0524, gefunden: 220.0524.

Synthese von 204

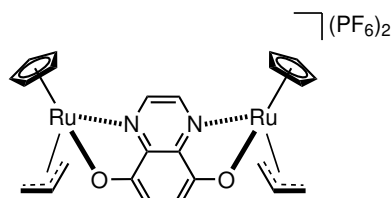


Zur Synthese der Verbindung **204** wurde 4-Chlor-8-methoxychinolin (200 mg, 1.03 mmol, 1.0 eq) und Natriumnitrit (71 mg, 1.03 mmol, 1.0 eq) in Dimethylformamid (5 mL) gelöst. Nach 3 Tagen bei 50 °C wurde das Gemisch eingengt und der Rückstand über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Ethylacetat) gereinigt, sodass 28 mg (0.14 mmol, 13%) der gewünschten Verbindung als orangener Feststoff isoliert werden konnten.

DC: $R_f = 0.40$ (Ethylacetat).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 9.13$ (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.40 (dd, $J = 6.5, 2.6$ Hz, 1H), 4.09 (s, 3H) ppm.

Synthese von 206

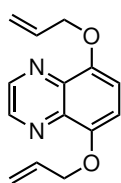


Zur Synthese der Verbindung **206** wurde der Komplex **62** (50 mg, 0.12 mmol, 2.0 eq) und der Ligand **212** (14 mg, 0.06 mmol, 1.0 eq) in Dichlormethan (3 mL) unter Stickstoffatmosphäre gelöst. Nach 30 min bei 23 °C wurde das Lösungsmittel unter einem Stickstoffstrom abgeblasen. Das Rohprodukt wurde mit Ethylacetat gewaschen, sodass 48 mg (0.06 mmol, 96%) der gewünschten Verbindung als brauner Feststoff isoliert werden konnten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Aceton- D_6 , 193 K): $\delta = 9.00$ (s, 2H), 6.86 (s, 2H), 6.28 (s, 10H), 4.68 (m, 2H), 4.51 (m, 2H), 4.37 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.11 (m, 2H) ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{Ru}_2$, $[\text{M-PF}_6]^+$: 721, gefunden: 721.

Synthese von 212



Zur Synthese der Verbindung **212** wurde die Verbindung **211**^[169–171] (110 mg, 0.68 mmol, 1.0 eq), Allylbromid (246 mg, 2.04 mmol, 3.0 eq, $\rho = 1.40$ g/mL), und Natriumhydrid (60%, 81 mg, 2.04 mmol, 3.0 eq) in DMF (3 mL) dispergiert und bei 23 °C für 26 h gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Hexan/Ethylacetat 1:1 \rightarrow 1:2) gereinigt, sodass 77 mg (0.32 mmol, 47%) der gewünschten Verbindung als orangener Feststoff isoliert werden konnten.

DC: $R_f = 0.16$ (Hexan/Ethylacetat, 1:1).

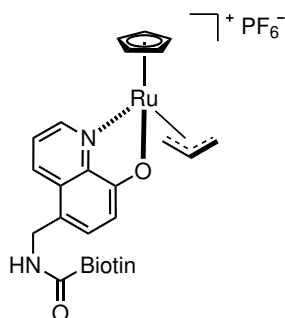
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3080, 3014, 2991, 2849, 1647, 1607, 1554, 1482, 1451, 1427, 1411, 1398, 1377, 1353, 1268, 1195, 1121, 1094, 1072, 1025, 985, 968, 924, 877, 810, 803, 773, 632, 576, 495, 462, 430$ cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 8.88$ (s, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.18 (ddt, $J = 17.2, 10.5, 5.3$ Hz, 2H), 5.52 (dq, $J = 17.3, 1.7$ Hz, 2H), 5.28 (dq, $J = 10.6, 1.6$ Hz, 2H), 4.77 (dt, $J = 5.2, 1.6$ Hz, 4H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 149.3$ (2C), 144.9 (2C), 137.1 (2C), 134.8 (2C), 117.6 (2C), 111.6 (2C), 71.0 (2C) ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$, $[\text{M+H}]^+$: 243.1128, gefunden: 243.1131.

Synthese von 227



Zur Synthese der Verbindung **227** wurde der Triacetonitril-Komplex **62** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden **235** (18 mg, 0.04 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 30 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Dichlormethan gewaschen, sodass 29 mg (0.04 mmol, 99%) der gewünschten Verbindung als brauner Feststoff isoliert werden konnten.

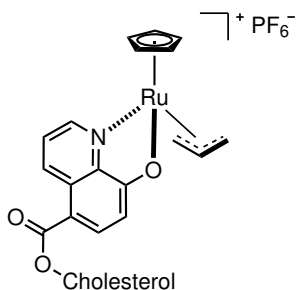
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3648, 3436, 3266, 3087, 2930, 2154, 2093, 2026, 1982, 1696, 1572, 1548, 1507, 1471, 1422, 1374, 1315, 1250, 1194,

1098, 1003, 832, 739, 636, 555, 488, 419, 401, 390 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Aceton- D_6): δ = 8.97 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.79 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 8.5, 5.3, 3.1 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.30 (s, 5H), 4.65 (m, 4H), 4.49 (dd, J = 7.6, 5.9 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.93 (dd, J = 12.5, 5.2 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.20 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 1.64 (m, 6H), ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_3\text{Ru}_1\text{S}_1$, $[\text{M-PF}_6]^+$: 607.1318, gefunden: 607.1321.

Synthese von 228



Zur Synthese der Verbindung **228** wurde der Triacetonitril-Komplex **62** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden **237** (72 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 30 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Ethylacetat gewaschen, sodass 48 mg (0.05 mmol, 44%) der gewünschten Verbindung als beiger Feststoff isoliert werden konnten.

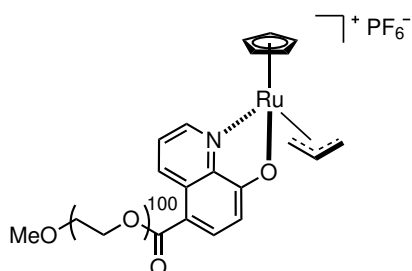
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3127, 2936, 2867, 1693, 1596, 1567, 1508, 1473, 1429, 1381, 1327, 1285, 1254, 1222, 1197, 1161, 1137, 1101, 1061, 1018, 946, 908, 869, 820, 756, 675, 652, 603, 556, 500, 478, 449, 432, 404, 392 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Aceton- D_6): δ = 9.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 9.0, 5.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.36 (s, 5H), 5.45 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.83 (m, 2H), 4.72 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 5.6, 2.7 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 5.7, 2.8 Hz, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.0–1.0 (m, 22H), 1.11 (s, 3H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 0.75 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 175.2, 165.6, 156.6, 146.7, 140.7, 139.4, 136.6, 131.6, 126.0, 213.3, 115.5, 111.6, 100.0, 97.2 (5C), 74.9, 69.7, 64.8, 57.6, 57.0, 51.1, 43.1, 40.6, 40.2, 39.1, 37.9, 37.4, 36.9, 36.6, 32.7, 32.6, 28.9, 28.7 (2C), 24.9, 24.5, 23.1, 22.8, 21.8, 19.7, 19.1, 12.2 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{45}\text{H}_{60}\text{N}_1\text{O}_3\text{Ru}_1$, $[\text{M-PF}_6]^+$: 764.3624, gefunden: 764.3634.

Synthese von 231



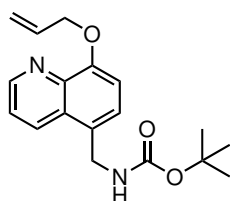
Zur Synthese der Verbindung **231** wurde der Triacetonitril-Komplex **62** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden **246** (600 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 30 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Ethylacetat gewaschen, sodass 645 mg (0.12 mmol, 99%) der gewünschten Verbindung als beiger Feststoff isoliert werden konnten.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2883, 2740, 1970, 1698, 1566, 1507, 1466, 1359, 1341, 1279, 1240, 1146, 1099, 1060, 958, 840, 757, 558, 529, 509, 410, 393 cm^{-1} .

¹H-NMR (300 MHz, DCM-D₂): δ = 9.71 (dd, J = 8.9, 0.6 Hz, 1H), 8.75 (dd, J = 5.3, 0.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.02 (s, 5H), 4.47 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 4.44 (m, 2H), 4.27 (m, 3H), 3.83 (m, 2H), 3.60 (s, 760H), 3.34 (s, 3H) ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₂₄₃H₄₆₆N₁O₁₁₅Ru₁, [M-PF₆]⁺: 5343.0, gefunden: 5343.0.

Synthese von 234



Zur Synthese der Verbindung **234** wurde 5-Aminomethyl-8-hydroxychinolin^[179–181] (50 mg, 0.29 mmol, 1.0 eq) in Dioxan (1 mL) und Wasser (1 mL) gelöst und mit Di-*tert*-butyldicarbonat (94 mg, 0.43 mmol, 1.5 eq) versetzt. Nach 24 h bei 23 °C wurde das Gemisch eingeeengt und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde in DMF (1 mL) gelöst und mit Natriumhydrid (60%, 23 mg, 0.58 mmol, 2.0 eq) sowie Allylbromid (70 mg, 0.58 mmol, 2.0 eq, ρ = 1.4 g/mL) versetzt. Nach 20 h bei 23 °C wurde das Reaktionsgemisch über Kieselgel (Flash-

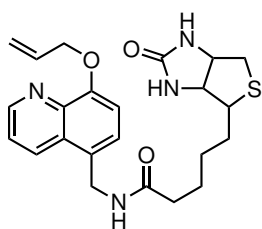
Chromatographie, Hexan/Ethylacetat 2:1 → 1:2) gereinigt, sodass 29 mg (0.09 mmol, 31%) der gewünschten Verbindung als farbloses Öl isoliert werden konnten.

DC: R_f = 0.33 (Hexan/Ethylacetat, 1:1).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3526, 3281, 3066, 3019, 2976, 2924, 2853, 1684, 1614, 1575, 1545, 1505, 1476, 1451, 1410, 1378, 1365, 1347, 1308, 1294, 1268, 1253, 1213, 1159, 1139, 1121, 1098, 1074, 1053, 1046, 1031, 999, 974, 945, 925, 867, 822, 783, 763, 729, 671, 637, 610, 569, 525, 505, 477, 461, 433, 395 cm^{-1} .

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-D₆): δ = 8.87 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.20 (ddt, J = 17.2, 10.4, 5.2 Hz, 1H), 5.54 (dq, J = 17.4, 1.8 Hz, 1H), 5.29 (dq, J = 10.6, 1.6 Hz, 1H), 4.80 (dt, J = 5.2, 1.6 Hz, 2H), 4.65 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H) ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₈H₂₃N₂O₃, [M+H]⁺: 315.1703, gefunden: 315.1703.

Synthese von **235**

Zur Synthese der Verbindung **235** wurde Verbindung **234** (34 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq) in Methanol (3 mL) gelöst und mit Acetylchlorid (86 mg, 1.10 mmol, 10.0 eq, $\rho = 1.1$ g/mL) versetzt. Nach 20 h bei 23 °C wurde das Gemisch eingeeengt und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde in DMSO (1.2 mL) gelöst und mit Biotin (27 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq), HOBT (15 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq), DIEA (71 mg, 0.55 mmol, 5.0 eq, $\rho = 0.74$ g/mL) und HBTU (64 mg, 0.17 mmol, 1.5 eq) versetzt. Nach 20 h bei 23 °C wurde das Gemisch mit präparativer HPLC (Umkehrphase, Wasser/Acetonitril) gereinigt, sodass 31 mg (0.07 mmol, 64%) der gewünschten Verbindung als gelber Feststoff isoliert werden konnten.

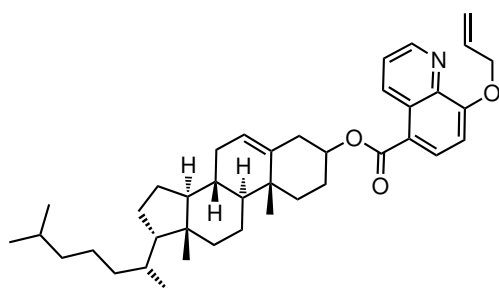
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3281, 3067, 2929, 2854, 1697, 1631, 1548, 1505, 1460, 1421, 1405, 1377, 1312, 1265, 1198, 1175, 1120, 1095, 1025, 982, 927, 865, 820, 794, 758, 718, 706, 653, 598, 569, 549, 517, 487, 461, 433$ cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-D₆): $\delta = 8.89$ (dd, $J = 4.0, 1.1$ Hz, 1H), 8.47 (dd, $J = 8.6, 1.2$ Hz, 1H), 8.28 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.5, 4.2$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 14.4$ Hz, 2H), 6.16 (ddt, $J = 17.2, 10.4, 5.2$ Hz, 1H), 5.50 (dq, $J = 17.1, 1.7$ Hz, 1H), 5.31 (dd, $J = 10.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.63 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.29 (dd, $J = 7.8, 5.0$ Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.81 (dd, $J = 12.4, 5.0$ Hz, 1H), 2.57 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.11 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.50 (m, 4H), 1.28 (m, 2H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-D₆): $\delta = 171.9, 162.8, 153.1, 148.4, 139.5, 133.6, 132.9, 127.1, 126.9, 121.8, 117.8, 109.3, 69.0, 61.1, 59.2, 55.5, 39.9, 35.1, 28.2, 28.0, 25.4$ ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₂₃H₂₉N₄O₃S₁, [M+H]⁺: 441.1955, gefunden: 441.1958.

Synthese von 237



Zur Synthese der Verbindung **237** wurde die Verbindung **184** (150 mg, 0.61 mmol, 1.0 eq) in Dichlormethan (5 mL) gelöst und mit Triethylamin (123 mg, 1.22 mmol, 2.0 eq) sowie Cholesterol (351 mg, 0.91 mmol, 1.5 eq) versetzt. Nach 3 Tagen bei 23 °C wurde das Gemisch eingengt und über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Hexan/Ethylacetat 1:1) gereinigt, sodass 72 mg (0.12 mmol, 20%) der gewünschten Verbindung als farbloser Feststoff isoliert werden konnten.

DC: $R_f = 0.46$ (Hexan/Ethylacetat, 1:1).

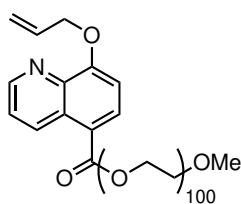
IR (Film): $\tilde{\nu} = 2948, 2931, 2885, 2865, 1703, 1602, 1568, 1505, 1464, 1439, 1380, 1365, 1314, 1274, 1259, 1241, 1223, 1195, 1173, 1130, 1098, 1046, 1028, 1012, 981, 964, 923, 834, 820, 794, 756, 646, 629, 565 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Dichlormethan- D_2): $\delta = 9.42$ (dd, $J = 8.8, 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 8.91 (dd, $J = 4.0, 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 8.29 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.7, 4.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.22 (ddt, $J = 17.1, 10.5, 5.5 \text{ Hz}$, 1H), 5.52 (dq, $J = 17.2, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.39 (dq, $J = 10.5, 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.83 (dt, $J = 5.5, 1.3 \text{ Hz}$, 2H), 2.51 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2H), $2.1\text{--}1.0$ (m, 22H), 1.09 (s, 3H), 0.94 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 3H), 0.87 (dd, $J = 6.63, 2.0 \text{ Hz}$, 6H), 0.71 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Dichlormethan- D_2): $\delta = 166.0, 158.6, 149.5, 140.5, 140.2, 134.7, 132.9, 132.6, 129.0, 123.2, 123.1, 119.3, 119.1, 107.7, 74.9, 70.2, 57.1, 56.6, 50.5, 42.7, 40.2, 39.9, 38.7, 37.5, 37.1, 36.6, 36.2, 32.4, 32.3, 28.6, 28.4, 28.4, 24.7, 24.2, 23.0, 22.7, 21.5, 19.6, 18.9, 12.0 \text{ ppm}$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{40}\text{H}_{55}\text{N}_1\text{O}_3\text{Na}_1$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 620.4074, gefunden: 620.4085.

Synthese von 246



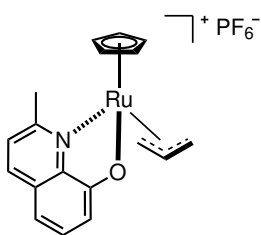
Zur Synthese der Verbindung **246** wurde HO-PEG₅₀₀₀-OMe (1.35 g, 0.27 mmol, 1.0 eq) und NaH (60%, 10 mg, 0.27 mmol, 1.0 eq) in Dichlormethan (10 mL) gelöst und nach 30 min 23 °C mit der Verbindung **184** (100 mg, 0.40 mmol, 1.5 eq) versetzt. Nach 24 h wurde das Gemisch mit Dichlormethan verdünnt und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde eingengt und mit präparativer HPLC (Umkehrphase, Wasser/Acetonitril) gereinigt, sodass 596 mg (0.11 mmol, 29%) der gewünschten Verbindung als farbloser Feststoff isoliert werden konnten.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2883, 2740, 1961, 1706, 1568, 1506, 1466, 1455, 1359, 1340, 1315, 1279, 1240, 1146, 1099, 1059, 947, 841, 759, 528, 509, 411 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DCM- D_2): $\delta = 9.41$ (dd, $J = 8.8, 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 8.91 (dd, $J = 4.1, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.31 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.7, 4.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.21 (ddt, $J = 17.3, 10.9, 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 5.52 (dq, $J = 17.3, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 5.38 (dq, $J = 10.5, 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.84 (dt, $J = 5.7, 1.4 \text{ Hz}$, 2H), 4.50 (t, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 2H), 3.85 (t, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 2H), 3.59 (s, 560H), 3.33 (s, 3H) ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{238}\text{H}_{462}\text{N}_1\text{O}_{115}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 5177.0, gefunden: 5180.0

Synthese von 247



Zur Synthese der Verbindung **247** wurde der Triacetonitril-Komplex **62** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden **252** (24 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 30 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Ethylacetat gewaschen, sodass 37 mg (0.07 mmol, 60%) der gewünschten Verbindung als brauner Feststoff isoliert werden konnten.

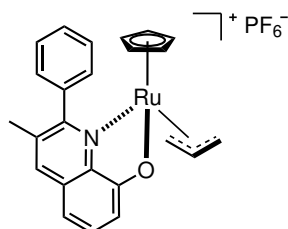
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3119, 1562, 1510, 1468, 1427, 1379, 1325, 1287, 1116, 1010, 979, 901, 830, 755, 631, 585, 555, 522, 508, 479, 454, 424, 399, 384 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 8.34 (d, J = 8.44 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 8.9, 8.0, 0.9 Hz, 1H), 6.39 (s, 5H), 4.79 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.62 (tt, J = 16.2, 6.3 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 6.2, 2.9 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 6.2, 2.8 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 169.7, 164.7, 145.7, 140.2, 129.6, 129.3, 125.8, 116.9, 112.6, 101.3, 96.8 (5C), 72.5, 62.8, 29.6 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_1\text{O}_1\text{Ru}_1$, $[\text{M-PF}_6]^+$: 366.0431, gefunden: 366.0427.

Synthese von 248



Zur Synthese der Verbindung **248** wurde der Triacetonitril-Komplex **62** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden **256** (33 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 30 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Dichlormethan gewaschen, sodass 53 mg (0.09 mmol, 75%) der gewünschten Verbindung als roter Feststoff isoliert werden konnten.

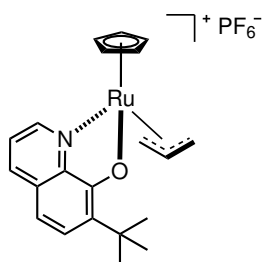
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3114, 3086, 1559, 1483, 1448, 1423, 1408, 1377, 1341, 1288, 1272, 1260, 1194, 1157, 1095, 1057, 1010, 961, 927, 917, 893, 863, 836, 759, 729, 713, 701, 625, 587, 574, 556, 529, 472, 441, 425, 398, 388 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 8.37 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.72 (s, 5H), 4.55 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.35 (dd, J = 5.8, 3.3 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 2.07 (d, J = 0.7 Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 170.3, 167.4, 145.2, 141.1, 135.0, 131.2, 130.7, 130.6, 130.5, 130.0, 129.9, 129.0, 117.0, 112.3, 100.9, 96.9 (5C), 74.7, 63.8, 55.0, 21.7 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_1\text{O}_1\text{Ru}_1$, $[\text{M-PF}_6]^+$: 442.0746, gefunden: 442.0740.

Synthese von 249



Zur Synthese der Verbindung **249** wurde der Triacetonitril-Komplex **62** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden **260** (28 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 30 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Diethylether gewaschen, sodass 53 mg (0.10 mmol, 80%) der gewünschten Verbindung als brauner Feststoff isoliert werden konnten.

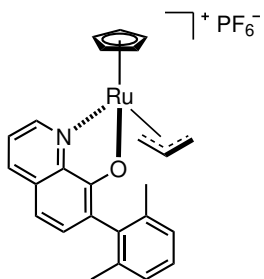
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3125, 2957, 1558, 1505, 1451, 1424, 1395, 1358, 1305, 1258, 1227, 1199, 1143, 1117, 1007, 981, 943, 904, 830, 797, 757, 740, 683, 635, 585, 556, 523, 462, 431, 403, 393 cm^{-1} .

^1H -NMR (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 8.93 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.31 (s, 5H), 4.65 (m, 2H), 4.39 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.32 (m, 2H), 1.43 (s, 9H) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 167.6, 156.3, 146.5, 140.3, 139.6, 130.0, 128.8, 123.6, 112.3, 99.2, 96.9 (5C), 68.8, 63.2, 35.5, 29.5 (3C) ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_1\text{O}_1\text{Ru}_1$, $[\text{M}-\text{PF}_6]^+$: 408.0902, gefunden: 408.0897.

Synthese von 250



Zur Synthese der Verbindung **250** wurde der Triacetonitril-Komplex **62** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 23 °C mit dem Liganden **265** (35 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 30 min wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend dreimal mit Diethylether gewaschen, sodass 58 mg (0.10 mmol, 80%) der gewünschten Verbindung als brauner Feststoff isoliert werden konnten.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3126, 1561, 1500, 1455, 1425, 1382, 1361, 1313, 1239, 1113, 1077, 1013, 923, 901, 836, 819, 778, 761, 737, 683, 661, 620,

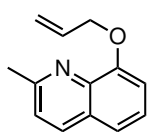
591, 555, 528, 510, 463, 431, 404, 392 cm^{-1} .

^1H -NMR (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 9.01 (dd, J = 5.1, 0.9 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.16 (m, 5H), 6.25 (s, 5H), 4.63 (tt, J = 16.2, 6.1 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 10.64 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 6.1, 2.8 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 6.1, 2.9 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.98 (s, 3H) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 165.8, 156.0, 146.3, 140.2, 138.2, 137.1, 136.9, 132.6, 130.7, 129.4, 127.7, 127.6, 127.6, 123.9, 112.7, 99.0, 96.6, 69.3, 63.2, 20.4, 20.2 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_1\text{O}_1\text{Ru}_1$, $[\text{M}-\text{PF}_6]^+$: 456.0903, gefunden: 456.0900.

Synthese von 252



Zur Synthese der Verbindung **252** wurde 8-Hydroxy-2-methylchinolin (200 mg, 1.26 mmol, 1.0 eq) in DMF (2 mL) gelöst und mit Natriumhydrid (60%, 100 mg, 2.51 mmol, 2.0 eq) sowie Allylbromid (304 mg, 2.51 mmol, 2.0 eq, $\rho = 1.40$ g/mL) versetzt und für 2.5 h bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch eingengt und über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Hexan/Ethylacetat 3:1 \rightarrow 1:1) gereinigt, sodass 244 mg (1.22 mmol, 97%) der gewünschten Verbindung als farbloses Öl isoliert werden konnten.

DC: $R_f = 0.22$ (Hexan/Ethylacetat, 3:1).

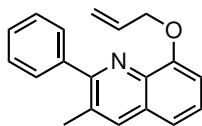
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3083, 3010, 2985, 2919, 2857, 2232, 2185, 2150, 2127, 2074, 2040, 2016, 1975, 1960, 1918, 1871, 1839, 1716, 1648, 1614, 1602, 1562, 1501, 1471, 1455, 1422, 1372, 1325, 1260, 1233, 1178, 1139, 1123, 1098, 1087, 1001, 984, 960, 932, 858, 832, 799, 755, 737, 643, 609, 578, 534, 515, 492, 451, 390$ cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-D₆): $\delta = 8.12$ (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.15 (dd, $J = 6.9, 2.0$ Hz, 1H), 6.21 (ddt, $J = 17.3, 10.5, 5.3$ Hz, 1H), 5.54 (dq, $J = 17.3, 1.7$ Hz, 1H), 5.28 (dq, $J = 10.5, 1.5$ Hz, 1H), 4.80 (dt, $J = 5.1, 1.5$ Hz, 2H), 2.68 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, Aceton-D₆): $\delta = 158.2, 155.3, 141.2, 136.6, 135.0, 128.7, 126.5, 123.0, 120.6, 117.5, 111.3, 70.4, 25.4$ ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₃H₁₄N₁O₁, [M+H]⁺: 200.1070, gefunden: 200.1072.

Synthese von 256



Zur Synthese der Verbindung **256** wurde die Verbindung **255**^[188,189] (100 mg, 0.43 mmol, 1.0 eq) in DMF (2 mL) gelöst und mit Natriumhydrid (60%, 34 mg, 0.85 mmol, 2.0 eq) sowie Allylbromid (103 mg, 0.85 mmol, 2.0 eq, $\rho = 1.40$ g/mL) versetzt und für 17 h bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch eingengt und über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Hexan/Ethylacetat 5:1) gereinigt, sodass 112 mg (0.41 mmol, 95%) der gewünschten Verbindung als farbloser Feststoff isoliert werden konnten.

DC: $R_f = 0.40$ (Hexan/Ethylacetat, 0.40).

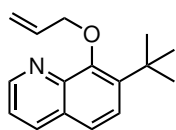
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3075, 3044, 2921, 2866, 1599, 1555, 1482, 1466, 1455, 1411, 1374, 1364, 1339, 1284, 1263, 1203, 1179, 1163, 1093, 1070, 1034, 1007, 970, 933, 909, 895, 852, 809, 786, 765, 750, 726, 706, 676, 649, 597, 576, 550, 497, 465, 437, 410, 391$ cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-D₆): $\delta = 8.08$ (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.47 (m, 5H), 7.11 (dd, $J = 5.6, 3.4$ Hz, 1H), 6.15 (ddt, $J = 17.3, 10.5, 5.2$ Hz, 1H), 5.51 (dq, $J = 17.6, 1.8$ Hz, 1H), 5.24 (dq, $J = 10.5, 1.5$ Hz, 1H), 4.80 (dt, $J = 5.1, 1.5$ Hz, 2H), 2.47 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, Aceton-D₆): $\delta = 158.9, 155.4, 141.9, 139.6, 137.0, 134.5, 129.9, 129.7$ (2C), 129.4, 128.4 (2C), 128.3, 127.0, 119.5, 117.0, 110.4, 70.0, 20.3 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₉H₁₈N₁O₁, [M+H]⁺: 276.1383, gefunden: 276.1382.

Synthese von 260



Zur Synthese der Verbindung **260** wurde 8-Hydroxy-7-*tert*-butylchinolin^[190–192] (200 mg, 0.99 mmol, 1.0 eq) in DMF (3 mL) gelöst und mit Natriumhydrid (60%, 79 mg, 1.99 mmol, 2.0 eq) sowie Allylbromid (241 mg, 1.99 mmol, 2.0 eq, $\rho = 1.40$ g/mL) versetzt und für 20 h bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch eingeeengt und über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Hexan/Ethylacetat 20:1 → 15:1) und mit präparativer HPLC (Umkehrphase, Wasser/Acetonitril + 0.1% TFA, 1:0 → 0:1) gereinigt. Die gewünschten Fraktionen wurden eingeeengt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonat-Lsg sowie Wasser gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase eingeeengt, sodass 115 mg (0.48 mmol, 48%) der gewünschten Verbindung als farbloses Öl isoliert werden konnten.

DC: $R_f = 0.31$ (Hexan/Ethylacetat, 10:1).

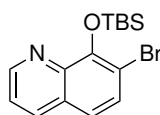
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3089, 2966, 2873, 2184, 2016, 1777, 1737, 1676, 1625, 1602, 1540, 1466, 1411, 1350, 1291, 1262, 1180, 1134, 965, 935, 922, 872, 836, 796, 719, 705, 684, 605, 576, 518, 494, 428, 386$ cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, Aceton-D₆): $\delta = 8.87$ (dd, $J = 4.1, 1.8$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H), 6.30 (ddt, $J = 17.3, 10.5, 5.2$ Hz, 1H), 5.50 (dq, $J = 17.3, 1.9$ Hz, 1H), 5.26 (dq, $J = 10.6, 1.7$ Hz, 1H), 5.13 (dt, $J = 5.2, 1.7$ Hz, 2H), 1.51 (s, 9H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, Aceton-D₆): $\delta = 154.3, 149.4, 144.2, 141.9, 136.6, 136.2, 129.3, 126.7, 123.1, 121.6, 116.2, 75.3, 35.9, 31.0$ (3C) ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₆H₂₀N₁O₁, [M+H]⁺: 242.1539, gefunden: 242.1541.

Synthese von 262



Zur Synthese der Verbindung **262** wurde 7-Brom-8-hydroxychinolin (500 mg, 2.23 mmol, 1.0 eq) in Dichlormethan gelöst sowie mit Imidazol (182 mg, 2.68 mmol, 1.2 eq) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (402 mg, 2.68 mmol, 1.2 eq) versetzt. Nach 26 h bei 23 °C wurde das Gemisch eingeeengt und über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Hexan/Ethylacetat 20:1) gereinigt, sodass 715 mg (2.11 mmol, 95%) der gewünschten Verbindung als farbloser Feststoff isoliert werden konnten.

DC: $R_f = 0.52$ (Hexan/Ethylacetat 10:1).

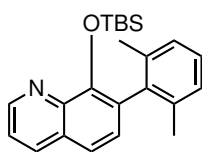
IR (Film): $\tilde{\nu} = 2926, 2888, 2853, 1597, 1563, 1486, 1458, 1378, 1302, 1249, 1126, 1096, 1033, 1008, 913, 823, 777, 681, 650, 621, 573, 538, 496, 458$ cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-D₁): $\delta = 8.80$ (dd, $J = 4.1, 1.5$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.3, 4.1$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 1.12 (s, 9H), 0.37 (s, 6H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, Chloroform-D₁): $\delta = 150.7, 148.0, 141.5, 135.9, 131.4, 128.7, 121.5, 120.0, 112.6, 26.4$ (3C), $19.6, -2.4$ (2C) ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₅H₂₁N₁O₁Si₁Br₁, [M+H]⁺: 338.0570, gefunden: 338.0581.

Synthese von 263



Zur Synthese der Verbindung **263** wurde **262** (440 mg, 1.30 mmol, 1.0 eq), 2,6-Dimethylphenylboronsäure (308 mg, 1.95 mmol, 1.5 eq), Kaliumphosphat (828 mg, 3.90 mmol, 3.0 eq) und SPhos (27 mg, 65 μ mol, 0.05 eq) vorgelegt und im Vakuum getrocknet. Anschließend wurde das Gemisch in Toluol dispergiert, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15 mg, 33 μ mol, 0.025 eq) hinzugegeben und unter Stickstoff für 17 h bei 100 °C gerührt. Das Gemisch wurde eingeeengt und über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Hexan/Dichlormethan 3:1) gereinigt, sodass 237 mg (0.65 mmol, 50%) der gewünschten Verbindung als farbloser Feststoff isoliert werden konnten.

DC: R_f = 0.45 (Hexan/Dichlormethan, 3:1).

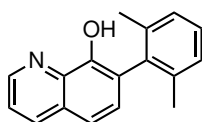
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2945, 2926, 2898, 2856, 1555, 1498, 1454, 1383, 1358, 1310, 1281, 1255, 1244, 1204, 1162, 1125, 1110, 1101, 1069, 1031, 1003, 916, 888, 832, 806, 780, 768, 741, 695, 680, 648, 638, 584, 567, 540, 529, 491, 451, 393 cm^{-1} .

^1H -NMR (300 MHz, Aceton- D_6): δ = 8.90 (dd, J = 4.0, 1.5 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.15 (m, 3H), 2.03 (s, 6H), 0.62 (s, 9H), 0.25 (s, 6H) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, Aceton- D_6): δ = 150.0, 148.5, 142.1, 139.6, 137.2, 136.8, 130.3, 130.0, 129.9, 128.1, 128.0, 122.3, 120.6, 26.0, 20.8, 19.4, -2.6 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_1\text{O}_1\text{Si}_1$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 364.2091, gefunden: 364.2094.

Synthese von 264



Zur Synthese der Verbindung **264** wurde **263** in THF (2 mL) gelöst und mit Tertbutylammoniumfluorid (1 M in THF; 1.93 mL, 1.93 mmol, 3.0 eq) bei 23 °C versetzt. Nach 5 min wurde das Gemisch eingeeengt und über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Hexan/Ethylacetat 3:1) gereinigt, sodass 151 mg (0.61 mmol, 95%) der gewünschten Verbindung als beiger Feststoff isoliert werden konnten.

DC: R_f = 0.44 (Hexan/Ethylacetat, 3:1).

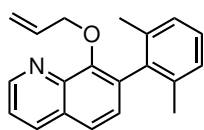
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3063, 2918, 2852, 2209, 2175, 2015, 1947, 1913, 1623, 1597, 1571, 1498, 1462, 1430, 1395, 1370, 1327, 1267, 1238, 1187, 1162, 1133, 1108, 1095, 1060, 1034, 974, 942, 896, 877, 829, 803, 770, 751, 714, 689, 632, 603, 578, 557, 529, 510, 497, 479, 428, 397, 386 cm^{-1} .

^1H -NMR (300 MHz, Aceton- D_6): δ = 8.86 (dd, J = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.17 (m, 3H), 2.06 (s, 6H) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, Aceton- D_6): δ = 149.5, 148.8, 139.1, 138.0, 136.9 (2C), 136.7, 130.3, 128.4, 127.8, 127.7 (2C), 123.0, 122.4, 118.2, 20.3 (2C) ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_1\text{O}_1$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 250.1226, gefunden: 250.1228.

Synthese von 265



Zur Synthese der Verbindung **265** wurde die Verbindung **264** (100 mg, 0.4 mmol, 1.0 eq) in DMF (3 mL) gelöst und mit Natriumhydrid (60%, 32 mg, 0.8 mmol, 2.0 eq) sowie Allylbromid (97 mg, 0.8 mmol, 2.0 eq, $\rho = 1.40$ g/mL) versetzt und für 5 h bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch eingeeengt und über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Hexan/Ethylacetat 4:1) gereinigt, sodass 110 mg (0.38 mmol, 95%) der gewünschten Verbindung als farbloses Öl isoliert werden konnten.

DC: $R_f = 0.47$ (Hexan/Ethylacetat, 3:1).

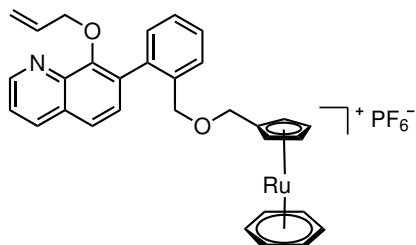
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3062, 3016, 2919, 2857, 1646, 1612, 1597, 1579, 1556, 1496, 1448, 1419, 1376, 1341, 1311, 1276, 1251, 1223, 1192, 1164, 1135, 1112, 1092, 1066, 1031, 978, 923, 888, 869, 834, 810, 769, 719, 700, 634, 585, 557, 529, 475, 412$ cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-D₆): $\delta = 8.94$ (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.38 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.17 (m, 3H), 5.79 (ddt, $J = 17.2, 10.6, 5.3$ Hz, 1H), 4.99 (dq, $J = 17.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.91 (dq, $J = 10.5, 1.6$ Hz, 1H), 4.78 (dt, $J = 5.3, 1.5$ Hz, 2H), 2.04 (s, 6H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, Aceton-D₆): $\delta = 152.5, 149.8, 143.9, 138.8, 136.6, 136.5, 135.7$ (2C), $133.4, 130.0, 129.5, 127.8, 127.6$ (2C), $123.6, 121.8, 115.7, 75.0, 20.5$ (2C) ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₂₀H₂₀N₁O₁, [M+H]⁺: 290.1539, gefunden: 290.1542.

Synthese von 268



Zur Synthese der Verbindung **268** wurde die Verbindung **272** (15 mg, 0.05 mmol, 1.0 eq), **273** (20 mg, 0.05 mmol, 1.0 eq) und Natriumhydrid (60%, 3 mg, 0.07 mmol, 1.5 eq) in Dimethylformamid (0.5 mL) gelöst und bei 23 °C gerührt. Nach 23 h wurde das Gemisch eingeeengt und über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Acetonitril/Wasser/Kaliumnitrat-Lösung 50:3:1) gereinigt. Die entsprechenden Fraktionen wurden eingeeengt, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und mit einem Überschuss Amminiumhexafluorophosphat versetzt. Der farblose Niederschlag wurde abzentrifugiert und mit wenig Wasser gewaschen, sodass 21 mg (0.03 mmol, 61%) der gewünschten Verbindung als farbloser Feststoff isoliert werden konnten.

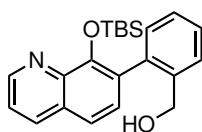
DC: $R_f = 0.36$ (Acetonitril/Wasser/Kaliumnitrat-Lösung, 50:3:1).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3323, 3103, 2923, 1717, 1636, 1542, 1440, 1348, 1199, 1070, 815, 554, 444, 407, 383$ cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, Acetonitril-D₃): $\delta = 8.99$ (dd, $J = 4.7, 1.2$ Hz, 1H), 8.71 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.3, 4.8$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.51 (dt, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.48 (dt, $J = 7.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 7.1, 1.3$ Hz, 1H), 5.97 (s, 6H), 5.78 (ddt, $J = 17.6, 10.1, 5.8$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.04 (m, 2H), 4.45 (m, 4H), 3.93 (s, 2H) ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₃₁H₂₈N₁O₂Ru₁, [M-PF₆]⁺: 548.1166, gefunden: 548.1146.

Synthese von 270



Zur Synthese der Verbindung **270** wurden die Verbindung **262** (500 mg, 1.48 mmol, 1.0 eq), 2-(Hydroxymethyl)phenylboronsäure (280 mg, 1.84 mmol, 1.2 eq), Kaliumphosphat (940 mg, 4.43 mmol, 3.0 eq), SPhos (123 mg, 0.3 mmol, 0.2 eq) und Bis(dibenzylidenacetone)palladium (86 mg, 0.15 mmol, 0.1 eq) vorgelegt und im Vakuum getrocknet. Anschließend wurde Toluol (8 mL) hinzugegeben und das Gemisch mit Stickstoff entgast. Nach 24 h bei 100 °C wurde das Gemisch eingedunstet und über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Hexan/Ethylacetat 5:1 → 2:1) gereinigt, sodass 473 mg (1.29 mmol, 87%) der gewünschten Verbindung als gelbes Öl isoliert werden konnten.

DC: R_f = 0.46 (Hexan/Ethylacetat, 3:1).

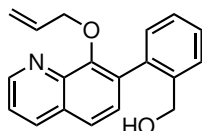
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3335, 3058, 2926, 2854, 1602, 1556, 1454, 1364, 1283, 1245, 1207, 1103, 1075, 1033, 1002, 945, 915, 828, 778, 752, 684, 607, 575, 540, 497, 427 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- D_1): δ = 8.87 (dd, J = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.46 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.39 (m, 4H), 7.30 (m, 1H), 4.49 (m, 2H), 0.65 (s, 9H), 0.28 (s, 3H), -0.06 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, Chloroform- D_1): δ = 149.8, 148.2, 141.5, 139.8, 138.4, 135.8, 130.6, 130.0, 129.7, 129.2, 128.5, 128.1, 127.7, 121.4, 119.9, 64.1, 25.8 (3C), 18.9, -2.8, -3.5 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_1\text{O}_2\text{Si}_1$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 366.1884, gefunden: 366.1897.

Synthese von 271



Zur Synthese der Verbindung **271** wurde die Verbindung **270** (500 mg, 1.37 mmol, 1.0 eq) in Tetrahydrofuran (2 mL) gelöst und mit TBAF (1 M in THF, 1.6 mL, 1.2 eq) hinzugegeben. Nach 15 min bei 23 °C wurde nach Gemisch mit Diethylether verdünnt und mit Ammoniumchlorid-Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde eingedunstet, sodass **300** (390 mg) als Zwischenprodukt isoliert werden konnten. Anschließend wurde die Verbindung **300** (340 mg, 1.22 mmol, 1.0 eq) in Dimethylformamid (3 mL) gelöst und mit Natriumhydrid (60%, 50 mg, 1.22 mmol, 1.0 eq) und Allylbromid (148 mg, 1.22 mmol, 1.0 eq, ρ = 1.40 g/mL) versetzt. Nach 18 h bei 23 °C wurde das Gemisch eingedunstet und über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Hexan/Ethylacetat 1:1 → 0:1) gereinigt, sodass 197 mg (0.68 mmol, 55%) der gewünschten Verbindung als beiger Feststoff isoliert werden konnten.

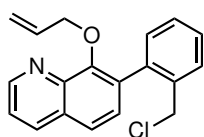
DC: R_f = 0.23 (Hexan/Ethylacetat, 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.99 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (m, 4H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.71 (ddt, J = 16.7, 10.8, 6.1 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.93 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.44 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.42 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 151.6, 150.3, 142.9, 139.7, 137.4, 136.4, 134.2, 133.7, 130.2, 129.7, 129.5, 1294, 128.5, 127.8, 123.8, 121.6, 118.8, 63.9 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_1\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 292.1332, gefunden: 292.1330.

Synthese von 272



Zur Synthese der Verbindung **272** wurde die Verbindung **271** (97 mg, 0.33 mmol, 1.0 eq) und Thionylchlorid (119 mg, 1.0 mmol, 3.0 eq, $\rho = 1.64 \text{ g/mL}$) in Acetonitril bei 0 °C gelöst. Nach 1 h wurde auf 23 °C erwärmt und eine weitere Stunde gerührt. Anschließend wurde das Gemisch eingengt, mit Ethylacetat verdünnt und mit Natriumhydrogencarbonat gewaschen. Die organische Phase wurde eingengt und über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Hexan/Ethylacetat 5:1) gereinigt, sodass 38 mg (0.12 mmol, 37%) der gewünschten Verbindung als orangenes Öl isoliert werden konnten.

DC: $R_f = 0.63$ (Hexan/Ethylacetat, 2:1).

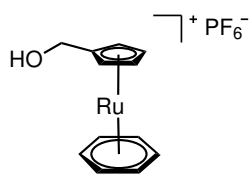
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3056, 3022, 2924, 2865, 1719, 1646, 1599, 1577, 1555, 1500, 1485, 1444, 1419, 1377, 1367, 1344, 1316, 1279, 1260, 1226, 1193, 1160, 1136, 1092, 1068, 1030, 976, 926, 888, 834, 816, 759, 729, 684, 607, 578, 559, 536, 490, 422, 400, 382 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 8.96$ (dd, $J = 4.1, 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 8.39 (dd, $J = 8.3, 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.3, 4.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 5.77 (ddt, $J = 17.2, 10.5, 5.5 \text{ Hz}$, 1H), 5.01 (dq, $J = 17.3, 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.93 (dq, $J = 10.6, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.63 (m, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 152.8, 150.6, 143.9, 139.4, 137.1, 137.1, 135.8, 133.4, 131.7, 130.7, 130.6, 130.0, 129.0, 129.0, 123.9, 122.5, 116.7, 75.8, 45.4 \text{ ppm}$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{Cl}_1\text{N}_1\text{O}_1$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 310.0999, gefunden: 310.1050.

Synthese von 273



Zur Synthese der Verbindung **273** wurde die Verbindung **164** (280 mg, 0.63 mmol, 1.0 eq) und Lithiumaluminiumhydrid (119 mg, 3.13 mmol, 5.0 eq) in Tetrahydrofuran (5 mL) gelöst und bei 23 °C gerührt. Nach 3 Tagen wurde das Gemisch bei 0 °C mit Wasser verdünnt und der Niederschlag abzentrifugiert. Der wässrige Überstand wurde eingengt und über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Acetonitril/Wasser/Kaliumnitrat-Lösung 50:3:1) gereinigt. Die entsprechenden Fraktionen wurden eingengt, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen und mit Ammoniumhexafluorophosphat versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde abzentrifugiert, sodass 224 mg (0.53 mmol, 85%) der gewünschten Verbindung als farbloser Feststoff isoliert werden konnten.

DC: $R_f = 0.21$ (Acetonitril/Wasser/Kaliumnitrat-Lösung, 50:3:1).

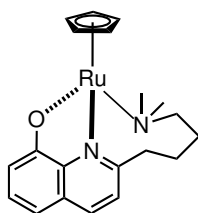
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3602, 3103, 2924, 1724, 1444, 1400, 1291, 1235, 1191, 1154, 1054, 1022, 977, 927, 814, 740, 554, 496, 471, 442, 406, 383 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Acetonitril- D_3): $\delta = 6.09$ (s, 6H), 5.40 (t, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 2H), 5.27 (t, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.19 (s, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, Acetonitril- D_3): $\delta = 104.9, 87.3$ (6C), 80.9 (2C), 80.4 (2C), 57.9 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_1\text{Ru}_1$, $[\text{M}-\text{PF}_6]^+$: 275.0008, gefunden: 275.0005.

Synthese von 279

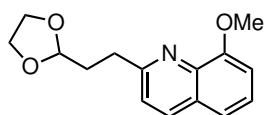


Zur Synthese des Komplexes **279** wurde der Ligand **295** (29 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq), Natriumhydrid (60%, 5 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) und der Triacetonitril-Komplex **62** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) in Dichlormethan (3 mL) gelöst. Nach 15 min bei 23 °C wurde das Gemisch eingeeengt, sodass der gewünschte Komplex im Gemisch mit dem Triacetonitril-Komplex **62** isoliert werden konnte.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO- D_6): δ = 8.04 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 4.48 (m, 5H), 3.00 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.10 (s, 2H), 2.07 (s, 3H) ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{20}H_{25}N_2O_1Ru_1$, $[M+H]^+$: 411.1010, gefunden: 411.1006.

Synthese von 286



Zur Synthese der Verbindung **286** wurde die Verbindung **283**^[196] (180 mg, 0.76 mmol, 1.0 eq) mit der Verbindung **285**^[197] (0.5 M; 1.8 mL, 0.91 mmol, 1.2 eq) und Tetraakis(triphenylphosphin)palladium (44 mg, 0.04 mmol, 0.05 eq) versetzt. Nach 24 h bei 40 °C wurde das Gemisch mit Ethylacetat verdünnt und mit Ammoniumchloridlösung und Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wurde anschließend über Natriumsulfat getrocknet und über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Hexan/Ethylacetat 1:1 → 0:1) gereinigt, sodass 159 mg (0.61 mmol, 81%) der gewünschten Verbindung als gelbes Öl isoliert werden konnten.

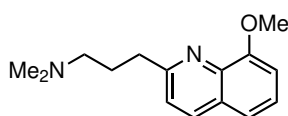
DC: R_f = 0.21 (Hexan/Ethylacetat 1:1).

¹H-NMR (300 MHz, Aceton- D_6): δ = 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.14 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.16 (m, 2H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, Aceton- D_6): δ = 161.2, 156.5, 140.9, 136.7, 128.8, 126.7, 122.7, 120.2, 109.3, 104.5, 65.5 (2C), 56.2, 34.4, 33.9 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{15}H_{18}N_1O_3$, $[M+H]^+$: 260.1281, gefunden: 260.1281.

Synthese von 288



Zur Synthese der Verbindung **288** wurde die Verbindung **286** (159 mg, 0.61 mmol, 1.0 eq) in Salzsäure (37%; 2 mL) gelöst. Nach 23 h bei 70 °C wurde das Gemisch mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Ethylacetat) gereinigt, sodass 58 mg (0.27 mmol, 44%) des gewünschten Aldehyden **287** als Zwischenprodukt isoliert werden konnten. Der Aldehyd wurde in Acetonitril/Wasser (1.5 mL, 2:1) gelöst und mit Dimethylamin (40%, 61 mg, 0.54 mmol, 2 eq, $\rho = 0.67$ g/mL), Natriumcyanoborhydrid (34 mg, 0.54 mmol, 2.0 eq) und Essigsäure (16 mg, 0.27 mmol, 1.0 eq, $\rho = 1.05$ g/mL) versetzt. Nach 3 Tagen bei 23 °C wurde das Gemisch mit Natriumcarbonatlösung neutralisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde eingeeengt und über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Dichlormethan/Methanol/Triethylamin 100:5:1) gereinigt, sodass 48 mg (0.21 mmol, 77%) der gewünschten Verbindung als gelber Feststoff isoliert werden konnten.

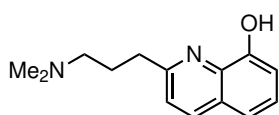
DC: $R_f = 0.50$ (Dichlormethan/Methanol/Triethylamin, 100:5:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Dichlormethan- D_2): $\delta = 8.13$ (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.10 (dd, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.18 (td, $J = 10.1, 2.7$ Hz, 4H), 2.83 (s, 6H), 2.28 (quint, $J = 6.8$ Hz, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, Dichlormethan- D_2): $\delta = 159.7, 154.8, 139.1, 137.5, 128.3, 126.8, 122.7, 120.1, 108.9, 59.0, 56.4, 43.6, 36.7, 23.4$ ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_1$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 245.1648, gefunden: 245.1649.

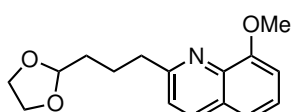
Synthese von 289



Zur Synthese der Verbindung **289** wurde die Verbindung **288** (48 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq) in Dichlormethan (2 mL) gelöst und bei -20 °C mit Bortribromid (1 M in Heptan, 1.0 mL, 1.00 mmol, 5.0 eq) versetzt. Es wurde auf 23 °C erwärmt und nach 19 h das Reaktionsgemisch mit Methanol sowie Natriumhydrogencarbonat verdünnt. Anschließend wurde mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, sodass 43 mg (0.17 mmol, 93%) der gewünschten Verbindung als braunes Öl isoliert werden konnten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 8.09$ (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 3.05 (m, 4H), 2.32 (m, 2H) ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_1$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 231.1497, gefunden: 231.

Synthese von **292**

Zur Synthese der Verbindung **292** wurde zunächst die Verbindung **291**^[197] dargestellt. Dazu wurde 2-(3-Bromopropyl)-1,3-dioxolan (1.37 mg, 7.0 mmol, 1.0 eq, $\rho = 1.44$ mg/L) wie beschrieben mit Zink (687 mg, 10.5 mmol, 1.5 eq) und Iod (89 mg, 0.35 mmol, 0.05 eq) in Dimethylacetamid (6 mL) für 20 h bei 80 °C umgesetzt und die gewünschte Verbindung als Lösung in Dimethylacetamid (0.63 mol/L, 54%) isoliert. Anschließend wurde die Verbindung **283**^[196] (500 mg, 2.1 mmol, 1.0 eq) mit der Verbindung **291** (0.63 M; 4.0 mL, 2.52 mmol, 1.2 eq) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (121 mg, 0.11 mmol, 0.05 eq) versetzt. Nach 24 h bei 40 °C wurde das Gemisch mit Ethylacetat verdünnt und mit Ammoniumchloridlösung und Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wurde anschließend über Natriumsulfat getrocknet und über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Hexan/Ethylacetat 1:1 → 0:1) gereinigt, sodass 570 mg (2.1 mmol, 99%) der gewünschten Verbindung als orangenes Öl isoliert werden konnten.

DC: $R_f = 0.17$ (Hexan/Ethylacetat, 1:1).

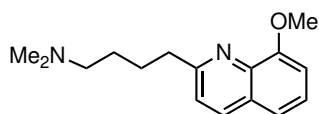
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3052, 2950, 2878, 1735, 1603, 1562, 1502, 1462, 1427, 1377, 1321, 1258, 1194, 1174, 1131, 1107, 1070, 1045, 997, 940, 875, 833, 750, 715, 606, 580, 558, 542, 519, 491, 461, 429$ cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-D₆): $\delta = 8.16$ (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.13 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.85 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.89 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 2.99 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.71 (m, 2H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, Aceton-D₆): $\delta = 161.8, 156.6, 141.0, 136.7, 12.8, 126.6, 22.6, 120.2, 109.3, 105.0, 65.4$ (2C), 56.2, 39.4, 34.4, 25.0 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₆H₂₀N₁O₃, [M+H]⁺: 274.1438, gefunden: 274.1432.

Synthese von 294



Zur Synthese der Verbindung **294** wurde die Verbindung **292** (562 mg, 2.06 mmol, 1.0 eq) in Tetrahydrofuran (3 mL) und Salzsäure (5%; 3 mL) gelöst. Nach 2 h bei 23 °C wurde das Gemisch mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet, sodass 431 mg (1.88 mmol, 91%) des gewünschten Aldehyden **293** als Zwischenprodukt isoliert werden konnten. Der Aldehyd (200 mg, 0.87 mmol, 1.0 eq) wurde direkt in Acetonitril/Wasser (6 mL, 2:1) gelöst und mit Dimethylaminhydrochlorid (40%, 142 mg, 1.74 mmol, 2.0 eq), Natriumcyanoborhydrid (109 mg, 1.74 mmol, 2.0 eq) und Natriumacetat (71 mg, 0.87 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 2 Tagen bei 23 °C wurde das Gemisch mit Natriumcarbonatlösung neutralisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde eingeeengt und über Kieselgel (Flash-Chromatographie, Dichlormethan/Methanol/Triethylamin 100:5:1) gereinigt, sodass 153 mg (0.59 mmol, 68%) der gewünschten Verbindung als orangenes Öl isoliert werden konnten.

DC: $R_f = 0.33$ (Dichlormethan/Methanol/Triethylamin, 100:5:1).

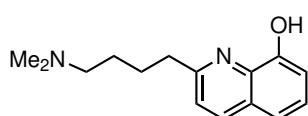
IR (Film): $\tilde{\nu} = 2935, 2857, 2814, 2763, 2322, 2164, 1602, 1562, 1502, 1462, 1427, 1377, 1322, 1258, 1233, 1173, 1107, 1070, 1039, 996, 832, 807, 752, 716, 606, 580, 520, 476, 417, 398 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 8.15$ (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.14 (t, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.98 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.41 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.86 (quin, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H), 1.60 (quin, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 162.0, 156.5, 140.9, 136.7, 128.8, 126.6, 122.6, 120.3, 109.3, 59.9, 56.2, 45.4$ (2C), 39.4, 28.0, 27.9 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_1$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 259.1805, gefunden: 259.1802.

Synthese von 295



Zur Synthese der Verbindung **295** wurde die Verbindung **294** (100 mg, 0.39 mmol, 1.0 eq) in Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei -80°C mit Bortribromid (1 M in Heptan, 2.0 mL, 1.94 mmol, 5.0 eq) versetzt. Es wurde auf 23°C erwärmt und nach 4 h das Reaktionsgemisch mit Methanol sowie Natriumhydrogencarbonat verdünnt. Anschließend wurde mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, sodass 95 mg (0.39 mmol, 99%) der gewünschten Verbindung als braunes Öl isoliert werden konnten.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3375, 3050, 2935, 2857, 2815, 2765, 1600, 1570, 1505, 1465, 1435, 1404, 1369, 1325, 1246, 1197, 1161, 1090, 1040, 977, 949, 873, 834, 804, 752, 718, 678, 602, 579, 544, 498, 417 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 8.20$ (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.09 (dd, $J = 7.1, 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.99 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.27 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.87 (quin, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H), 1.52 (quin, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 161.7, 153.3, 138.7, 137.4, 13.2, 128.0, 127.7, 127.5, 123.2, 118.5, 118.4, 110.8, 110.6, 60.1, 45.7$ (2C), 38.8, 28.1, 27.7 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_1$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 245.1648, gefunden: 245.1640.

A. Literaturverzeichnis

- [1] C. R. Bertozzi, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 651–653.
- [2] A. Borrmann, J. C. M. van Hest, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2123–2134.
- [3] R. Y. Tsien, *Annu. Rev. Biochem.* **1998**, *67*, 509–544.
- [4] J. Zhang, R. E. Campbell, A. Y. Ting, R. Y. Tsien, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2002**, *3*, 906–918.
- [5] E. M. Sletten, C. R. Bertozzi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6974–6998.
- [6] J. A. Prescher, C. R. Bertozzi, *Nat. Chem. Biol.* **2005**, *1*, 13–21.
- [7] E. Saxon, C. R. Bertozzi, *Science* **2000**, *287*, 2007–2010.
- [8] H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635–646.
- [9] M. Boyce, C. R. Bertozzi, *Nat. Meth.* **2011**, *8*, 638–642.
- [10] E. M. Sletten, C. R. Bertozzi, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 666–676.
- [11] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599.
- [12] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064.
- [13] M. G. Finn, V. V. Fokin, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1231–1232.
- [14] M. King, A. Wagner, *Bioconjugate Chem.* **2014**, *25*, 825–839.
- [15] D. C. Kennedy, C. S. McKay, M. C. B. Legault, D. C. Danielson, J. A. Blake, A. F. Pegoraro, A. Stolow, Z. Mester, J. P. Pezacki, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17993–18001.
- [16] M. Yang, A. S. Jalloh, W. Wei, J. Zhao, P. Wu, P. R. Chen, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 4981.
- [17] C. Besanceney-Webler, H. Jiang, T. Zheng, L. Feng, D. Soriano del Amo, W. Wang, L. M. Klivansky, F. L. Marlow, Y. Liu, P. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8051–8056.
- [18] S. Li, L. Wang, F. Yu, Z. Zhu, D. Shobaki, H. Chen, M. Wang, J. Wang, G. Qin, U. J. Erasquin, L. Ren, Y. Wang, C. Cai, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 2107–2114.
- [19] V. Bevilacqua, M. King, M. Chaumontet, M. Nothisen, S. Gabillet, D. Buisson, C. Puente, A. Wagner, F. Taran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5872–5876.

- [20] R. J. Blizzard, D. R. Backus, W. Brown, C. G. Bazewicz, Y. Li, R. A. Mehl, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10044–10047.
- [21] M. L. Blackman, M. Royzen, J. M. Fox, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13518–13519.
- [22] N. K. Devaraj, R. Weissleder, S. A. Hilderbrand, *Bioconjugate Chem.* **2008**, *19*, 2297–2299.
- [23] X. Fan, Y. Ge, F. Lin, Y. Yang, G. Zhang, W. S. C. Ngai, Z. Lin, S. Zheng, J. Wang, J. Zhao, J. Li, P. R. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14046–14050.
- [24] S. Mayer, K. Lang, *Synthesis* **2017**, *49*, 830–848.
- [25] B. L. Oliveira, Z. Guo, G. J. L. Bernardes, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 4895–4950.
- [26] K. Kang, J. Park, E. Kim, *Proteome Sci.* **2017**, *15*, 15.
- [27] H. Wu, N. K. Devaraj, *Top. Curr. Chem. (Z)* **2016**, *374*, 3.
- [28] J. Šečkutė, N. K. Devaraj, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2013**, *17*, 761–767.
- [29] M. Yang, J. Li, P. R. Chen, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 6511–6526.
- [30] N. Li, C. P. Ramil, R. K. V. Lim, Q. Lin, *ACS Chem. Biol.* **2015**, *10*, 379–384.
- [31] N. Li, R. Lim, S. Edwardraja, Q. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15316–15319.
- [32] J. Li, S. Lin, J. Wang, S. Jia, M. Yang, Z. Hao, X. Zhang, P. R. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7330–7338.
- [33] J. Clavadetscher, E. Indrigo, S. V. Chankeshwara, A. Lilienkamp, M. Bradley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 6864–6868.
- [34] R. M. Yusop, A. Unciti-Broceta, E. M. V. Johansson, R. M. Sánchez-Martín, M. Bradley, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 239–243.
- [35] A. Unciti-Broceta, E. M. V. Johansson, R. M. Yusop, R. M. Sanchez-Martín, M. Bradley, *Nat. Protoc.* **2012**, *7*, 1207–1218.
- [36] C. D. Spicer, B. G. Davis, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1698–1700.
- [37] J. Li, P. R. Chen, *ChemBioChem* **2012**, *13*, 1728–1731.
- [38] C. P. Ramil, Q. Lin, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11007–11022.
- [39] M. F. Debets, S. S. van Berkel, J. Dommerholt, A. J. Dirks, F. P. J. T. Rutjes, F. L. van Delft, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 805–815.
- [40] M. Grammel, H. C. Hang, *Nat. Chem. Biol.* **2013**, *9*, 475–484.
- [41] P. Thirumurugan, D. Matosiuk, K. Jozwiak, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4905–4979.
- [42] D. M. Patterson, L. A. Nazarova, J. A. Prescher, *ACS Chem. Biol.* **2014**, *9*, 592–605.
- [43] H.-W. Shih, D. N. Kamber, J. A. Prescher, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2014**, *21*, 103–111.

- [44] J. Engels, E. J. Schlaeger, *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 907–911.
- [45] J. H. Kaplan, B. Forbush, J. F. Hoffman, *Biochemistry* **1978**, *17*, 1929–1935.
- [46] J. Li, P. R. Chen, *Nat. Chem. Biol.* **2016**, *12*, 129–137.
- [47] T. Völker, E. Meggers, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2015**, *25*, 48–54.
- [48] G. C. R. Ellis-Davies, *Nat. Meth.* **2007**, *4*, 619–628.
- [49] H.-M. Lee, D. R. Larson, D. S. Lawrence, *ACS Chem. Biol.* **2009**, *4*, 409–427.
- [50] A. Deiters, *ChemBioChem* **2010**, *11*, 47–53.
- [51] D. D. Young, A. Deiters, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 999–1005.
- [52] C. Brieke, F. Rohrbach, A. Gottschalk, G. Mayer, A. Heckel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8446–8476.
- [53] G. Mayer, A. Heckel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4900–4921.
- [54] H. Yu, J. Li, D. Wu, Z. Qiu, Y. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 464–473.
- [55] Q. Shao, B. Xing, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2835–2846.
- [56] P. Klán, T. Šolomek, C. G. Bochet, A. Blanc, R. Givens, M. Rubina, V. Popik, A. Kostikov, J. Wirz, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 119–191.
- [57] Q. Liu, A. Deiters, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 45–55.
- [58] A. Gautier, C. Gauron, M. Volovitch, D. Bensimon, L. Jullien, S. Vriz, *Nat. Chem. Biol.* **2014**, *10*, 533–541.
- [59] A. S. Baker, A. Deiters, *ACS Chem. Biol.* **2014**, *9*, 1398–1407.
- [60] R. M. Versteegen, R. Rossin, W. ten Hoeve, H. M. Janssen, M. S. Robillard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 14112–14116.
- [61] R. Rossin, S. M. J. van Duijnhoven, W. ten Hoeve, H. M. Janssen, L. H. J. Kleijn, F. J. M. Hoeben, R. M. Versteegen, M. S. Robillard, *Bioconjugate Chem.* **2016**, *27*, 1697–1706.
- [62] J. M. Mejia Oneto, I. Khan, L. Seebald, M. Royzen, *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 476–482.
- [63] I. Khan, P. F. Agris, M. V. Yigit, M. Royzen, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6174–6177.
- [64] S. Zheng, X. Fan, J. Wang, J. Zhao, P. R. Chen, *ChemBioChem* **2017**, *18*, 1593–1598.
- [65] G. Zhang, J. Li, R. Xie, X. Fan, Y. Liu, S. Zheng, Y. Ge, P. R. Chen, *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 325–331.
- [66] J. Li, S. Jia, P. R. Chen, *Nat. Chem. Biol.* **2014**, *10*, 1003–1005.
- [67] K. Neumann, S. Jain, A. Gambardella, S. E. Walker, E. Valero, A. Lilienkampf,

- M. Bradley, *ChemBioChem* **2017**, *18*, 91–95.
- [68] H. Wu, S. C. Alexander, S. Jin, N. K. Devaraj, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11429–11432.
- [69] M. Xu, J. Tu, R. M. Franzini, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6271–6274.
- [70] M. Azoulay, G. Tuffin, W. Sallem, J.-C. Florent, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3147–3149.
- [71] R. van Brakel, R. C. M. Vulders, R. J. Bokdam, H. Grüll, M. S. Robillard, *Bioconjugate Chem.* **2008**, *19*, 714–718.
- [72] E. Saxon, J. I. Armstrong, C. R. Bertozzi, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2141–2143.
- [73] J. Luo, Q. Liu, K. Morihiro, A. Deiters, *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 1027–1034.
- [74] S. S. Matikonda, D. L. Orsi, V. Staudacher, I. A. Jenkins, F. Fiedler, J. Chen, A. B. Gamble, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1212–1218.
- [75] Y. Ge, X. Fan, P. R. Chen, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 7055–7060.
- [76] J. Kim, C. R. Bertozzi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15777–15781.
- [77] C. S. McKay, M. Finn, *Chem. Biol.* **2014**, *21*, 1075–1101.
- [78] M. Yang, Y. Yang, P. R. Chen, *Top. Curr. Chem.* **2016**, *374*, 3192.
- [79] S. V. Chankeshwara, E. Indrigo, M. Bradley, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2014**, *21*, 128–135.
- [80] R. H. Holm, P. Kennepohl, E. I. Solomon, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2239–2314.
- [81] S. W. Ragsdale, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3317–3337.
- [82] C. E. Valdez, Q. A. Smith, M. R. Nechay, A. N. Alexandrova, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3110–3117.
- [83] B. Du, D. Li, J. Wang, E. Wang, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2017**, DOI:10.1016/j.addr.2017.04.002.
- [84] J. Li, J. Yu, J. Zhao, J. Wang, S. Zheng, S. Lin, L. Chen, M. Yang, S. Jia, X. Zhang, P. R. Chen, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 352–361.
- [85] J. Wang, S. Zheng, Y. Liu, Z. Zhang, Z. Lin, J. Li, G. Zhang, X. Wang, J. Li, P. R. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15118–15121.
- [86] E. Indrigo, J. Clavadetscher, S. V. Chankeshwara, A. Megia-Fernandez, A. Lilienkamp, M. Bradley, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6712–6715.
- [87] E. M. V. Johansson, M. Bradley, *Chimia* **2012**, *66*, 237–240.
- [88] J. T. Weiss, J. C. Dawson, C. Fraser, W. Rybski, C. Torres-Sánchez, M. Bradley, E. E. Patton, N. O. Carragher, A. Unciti-Broceta, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5395–5404.

- [89] J. T. Weiss, J. C. Dawson, K. G. Macleod, W. Rybski, C. Fraser, C. Torres-Sánchez, E. E. Patton, M. Bradley, N. O. Carragher, A. Unciti-Broceta, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3277.
- [90] B. Rubio-Ruiz, J. T. Weiss, A. Unciti-Broceta, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 9974–9980.
- [91] W. Liu, X. Zhao, *Synthesis* **2013**, *45*, 2051–2069.
- [92] Y. M. Wilson, M. Dürrenberger, E. S. Nogueira, T. R. Ward, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8928–8932.
- [93] M. Barczyk, S. Carracedo, D. Gullberg, *J. Cell Tissue Res.* **2010**, *339*, 269–280.
- [94] A. Dumas, P. Couvreur, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2153–2157.
- [95] M. A. Miller, B. Askevold, H. Mikula, R. H. Kohler, D. Pirovich, R. Weissleder, *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 15906.
- [96] A. L. Garner, F. Song, K. Koide, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5163–5171.
- [97] P. K. Sasmal, S. Carregal-Romero, A. A. Han, C. N. Streu, Z. Lin, K. Namikawa, S. L. Elliott, R. W. Köster, W. J. Parak, E. Meggers, *ChemBioChem* **2012**, *13*, 1116–1120.
- [98] M. Emrullahoglu, E. Karakus, M. Ucuncu, *Analyst* **2013**, *138*, 3638–3641.
- [99] J.-B. Wang, Q.-Q. Wu, Y.-Z. Min, Y.-Z. Liu, Q.-H. Song, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 744–746.
- [100] N. T. Patil, V. S. Shinde, M. S. Thakare, P. Hemant Kumar, P. R. Bangal, A. K. Barui, C. R. Patra, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11229–11231.
- [101] J. H. Do, H. N. Kim, J. Yoon, J. S. Kim, H.-J. Kim, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 932–934.
- [102] Y.-K. Yang, S. Lee, J. Tae, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5610–5613.
- [103] M. J. Jou, X. Chen, K. M. K. Swamy, H. N. Kim, H.-J. Kim, S.-g. Lee, J. Yoon, *Chem. Commun.* **2009**, 7218–7220.
- [104] K. Tsubokura, K. K. H. Vong, A. R. Pradipta, A. Ogura, S. Urano, T. Tahara, S. Nozaki, H. Onoe, Y. Nakao, R. Sibgatullina, A. Kurbangalieva, Y. Watanabe, K. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3579–3584.
- [105] A. M. Pérez-López, B. Rubio-Ruiz, V. Sebastián, L. Hamilton, C. Adam, T. L. Bray, S. Irusta, P. M. Brennan, G. C. Lloyd-Jones, D. Sieger, J. Santamaría, A. Unciti-Broceta, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12548–12552.
- [106] C. Streu, „Bioactive Organometallic Complexes: From Structure to Function“, Dissertation, University of Pennsylvania, **2009**.
- [107] C. Streu, E. Meggers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5645–5648.
- [108] P. K. Sasmal, S. Carregal-Romero, W. J. Parak, E. Meggers, *Organometallics* **2012**, *31*, 5968–5970.

- [109] H.-W. Ai, J. W. Lee, P. G. Schultz, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5506–5508.
- [110] Y. Lee, A. Umeano, E. P. Balskus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11800–11803.
- [111] M. I. Sanchez, C. Penas, M. E. Vazquez, J. L. Mascarenas, *Chem. Sci.* **2014**, 5, 1901–1907.
- [112] G. Y. Tonga, Y. Jeong, B. Duncan, T. Mizuhara, R. Mout, R. Das, S. T. Kim, Y.-C. Yeh, B. Yan, S. Hou, V. M. Rotello, *Nat. Chem.* **2015**, 7, 597–603.
- [113] T. Völker, F. Dempwolff, P. L. Graumann, E. Meggers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 10536–10540.
- [114] T. Völker, F. Dempwolff, P. L. Graumann, E. Meggers, *Angew. Chem.* **2014**, 126, 10705–10710.
- [115] B. Sundararaju, M. Achard, C. Bruneau, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 4467–4483.
- [116] C. Bruneau, M. Achard, *Coordin. Chem. Rev.* **2012**, 256, 525–536.
- [117] B. Demerseman, M. Mbaye, C. Bruneau, J.-L. Renaud, *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 115–133.
- [118] H. Saburi, S. Tanaka, M. Kitamura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1730–1732.
- [119] S. Tanaka, P. K. Pradhan, Y. Maegawa, M. Kitamura, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3996–3998.
- [120] H.-J. Zhang, B. Demerseman, Z. Xi, C. Bruneau, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2724–2728.
- [121] S. Tanaka, H. Saburi, T. Hirakawa, T. Seki, M. Kitamura, *Chem. Lett.* **2009**, 38, 188–189.
- [122] H.-T. Hsu, B. M. Trantow, R. M. Waymouth, P. A. Wender, *Bioconjugate Chem.* **2016**, 27, 376–382.
- [123] M. Tomás-Gamasa, M. Martínez-Calvo, J. R. Couceiro, J. L. Mascareñas, *Nat. Commun.* **2016**, 7, 12538.
- [124] T. Völker, „Entwicklung von Rutheniumkomplexen zur bioorthogonalen Katalyse in menschlichen Zellen“, Dissertation, Philipps-Universität Marburg, **2013**.
- [125] S. Tanaka, H. Saburi, T. Murase, M. Yoshimura, M. Kitamura, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4682–4684.
- [126] H.-J. Zhang, B. Demerseman, L. Toupet, Z. Xi, C. Bruneau, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1601–1609.
- [127] S. Tanaka, H. Saburi, T. Murase, Y. Ishibashi, M. Kitamura, *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 295–298.
- [128] S. Tanaka, H. Saburi, M. Kitamura, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 375–378.
- [129] P. Jaisankar, S. Tanaka, M. Kitamura, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1894–1897.

- [130] M. K. Kieseewetter, R. M. Waymouth, *Organometallics* **2010**, *29*, 6051–6056.
- [131] K. Kim, T. Matsumoto, A. Robertson, H. Nakai, S. Ogo, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1394–1400.
- [132] K. Kim, T. Kishima, T. Matsumoto, H. Nakai, S. Ogo, *Organometallics* **2013**, *32*, 79–87.
- [133] M. D. Palacios, M. C. Puerta, P. Valerga, A. Lledós, E. Veilly, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 6958–6967.
- [134] I. de los Ríos, M. Jiménez Tenorio, J. Padilla, M. C. Puerta, P. Valerga, *Organometallics* **1996**, *15*, 4565–4574.
- [135] C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165–195.
- [136] M. D. Mbaye, B. Demerseman, J.-L. Renaud, L. Toupet, C. Bruneau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5066–5068.
- [137] E. Rüba, W. Simanko, K. Mauthner, K. M. Soldouzi, C. Slugovc, K. Mereiter, R. Schmid, K. Kirchner, *Organometallics* **1999**, *18*, 3843–3850.
- [138] P. Mangeney, T. Tejero, A. Alexakis, F. Grosjean, J. Normant, *Synthesis* **1988**, *1988*, 255–257.
- [139] H.-C. Ma, X.-Z. Jiang, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8943–8946.
- [140] X.-Y. Yu, L. Deng, B. Zheng, B.-R. Zeng, P. Yi, X. Xu, *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 1524–1533.
- [141] A.-K. Pleier, H. Glas, M. Grosche, P. Sirsch, W. R. Thiel, *Synthesis* **2001**, *2001*, 0055–0062.
- [142] Calcimedica Inc, WO2014/59333 A1, **2014**.
- [143] W.-K. Huang, C.-W. Cheng, S.-M. Chang, Y.-P. Lee, E. W.-G. Diau, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8992.
- [144] H. Huo, X. Shen, C. Wang, L. Zhang, P. Röse, L.-A. Chen, K. Harms, M. Marsch, G. Hilt, E. Meggers, *Nature* **2014**, *515*, 100–103.
- [145] M. Streib, K. Kräling, K. Richter, X. Xie, H. Steuber, E. Meggers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 305–309.
- [146] E. Rosenhauer, H. Hoffmann, W. Heuser, *Ber. dtsch. Chem. Ges. A/B* **1929**, *62*, 2730–2736.
- [147] H. Morimoto, T. Yoshino, T. Yukawa, G. Lu, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9125–9129.
- [148] J. A. Weitgenant, J. D. Mortison, P. Helquist, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3609–3612.
- [149] M. Saporita, G. Bottari, G. Bruno, D. Drommi, F. Faraone, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2009**, *309*, 159–165.

- [150] G. Brancatelli, D. Drommi, G. Feminò, M. Saporita, G. Bottari, F. Faraone, *New J. Chem.* **2010**, 34, 2853–2860.
- [151] A. F. Abdel-Magid, S. J. Mehrman, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, 10, 971–1031.
- [152] N. Otto, T. Opatz, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 1105–1111.
- [153] M. J. Root, E. Deutsch, *Inorg. Chem.* **1984**, 23, 622–624.
- [154] L. E. Hinkel, E. E. Ayling, W. H. Morgan, *J. Chem. Soc.* **1932**, 0, 1112–1118.
- [155] A. Albert, A. Hampton, *J. Chem. Soc.* **1952**, 0, 4985–4993.
- [156] T. Sakamoto, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 626–633.
- [157] S. Krompiec, N. Kuźnik, R. Penczek, J. Rzepa, J. Mrowiec-Białoń, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, 219, 29–40.
- [158] M. G. Rosenberg, P. Billing, L. Brecker, U. H. Brinker, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 8786–8799.
- [159] M. Myahkostupov, F. N. Castellano, *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 9714–9727.
- [160] W. P. Hart, D. Shihua, M. D. Rausch, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 282, 111–121.
- [161] G. E. Atilla-Gokcumen, D. S. Williams, H. Bregman, N. Pagano, E. Meggers, *Chem-BioChem* **2006**, 7, 1443–1450.
- [162] J. E. Nycz, G. J. Malecki, *J. Mol. Struct.* **2013**, 1032, 159–168.
- [163] A. Du Moulinet d’Hardemare, N. Alnaga, G. Serratrice, J.-L. Pierre, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 6476–6478.
- [164] R. Schiller, G. Scozzafava, A. Tumber, J. R. Wickens, J. T. Bush, G. Rai, C. Lejeune, H. Choi, T.-L. Yeh, M. C. Chan, B. T. Mott, J. S. O. McCullagh, D. J. Maloney, C. J. Schofield, A. Kawamura, *ChemMedChem* **2014**, 9, 566–571.
- [165] M. Alfonsi, A. Arcadi, M. Chiarini, F. Marinelli, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5145–5148.
- [166] F. Vögtle, A. Siebert, *Chem. Ber.* **1985**, 118, 1556–1563.
- [167] C. Creutz, H. Taube, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 3988–3989.
- [168] G. Onodera, H. Imajima, M. Yamanashi, Y. Nishibayashi, M. Hidai, S. Uemura, *Organometallics* **2004**, 23, 5841–5848.
- [169] P. Hammershoj, T. K. Reenberg, M. Pittelkow, C. B. Nielsen, O. Hammerich, J. B. Christensen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 2786–2794.
- [170] D.-Q. Shen, N. Wu, Y.-P. Li, Z.-P. Wu, H.-B. Zhang, Z.-S. Huang, L.-Q. Gu, L.-K. An, *Aust. J. Chem.* **2010**, 63, 1116.
- [171] J. D. Warren, V. J. Lee, R. B. Angier, *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, 16, 1617–1624.
- [172] W. H. Crowe, *J. Chem. Soc., Trans.* **1925**, 127, 2028–2029.

- [173] A. Poloek, C.-W. Lin, C.-T. Chen, C.-T. Chen, *J. Mater. Chem. C* **2014**, *2*, 10343–10356.
- [174] Y. Noritake, N. Umezawa, N. Kato, T. Higuchi, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 3653–3662.
- [175] S. B. Brown, M. J. S. Dewar, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1331–1337.
- [176] B. Ghosh, T. Antonio, M. E. A. Reith, A. K. Dutta, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2114–2125.
- [177] I. N. Nesterova, A. K. Shanazarov, A. M. Poznyak, M. I. Lakoza, B. V. Shemeryankin, V. G. Granik, *Pharm. Chem. J.* **1994**, *28*, 583–585.
- [178] F. Schwizer, Y. Okamoto, T. Heinisch, Y. Gu, M. M. Pellizzoni, V. Lebrun, R. Reuter, V. Köhler, J. C. Lewis, T. R. Ward, *Chem. Rev.* **2017**, DOI:10.1021/acs.chemrev.7b00014.
- [179] J. H. Burckhalter, R. I. Leib, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4078–4083.
- [180] H. Zheng, L. M. Weiner, O. Bar-Am, S. Epsztejn, Z. I. Cabantchik, A. Warshawsky, M. B. Youdim, M. Fridkin, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 773–783.
- [181] L. Li, B. Xu, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10986–10995.
- [182] L. Fan, W. Zhu, J. Li, H. Tian, *Synth. Met.* **2004**, *145*, 203–210.
- [183] M. E. Haberland, J. A. Reynolds, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1973**, *70*, 2313–2316.
- [184] L. Peng, H. Minbo, C. Fang, L. Xi, Z. Chaocan, *Protein Pept. Lett.* **2008**, *15*, 360–364.
- [185] M. Brust, M. Walker, D. Bethell, D. J. Schiffrin, R. Whyman, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, *0*, 801–802.
- [186] A. Dumas, C. D. Spicer, Z. Gao, T. Takehana, Y. A. Lin, T. Yasukohchi, B. G. Davis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3916–3921.
- [187] Veronese, F, M, Harris, J, M, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2002**, *54*, 453–456.
- [188] M. El Ojaimi, R. P. Thummel, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 10966–10973.
- [189] P. R. Bovy, C. Philippo, A. Braun, US6617336 B1, **2003**.
- [190] A. V. Nizovtsev, A. Scheurer, B. Kosog, F. W. Heinemann, K. Meyer, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, *2013*, 2538–2548.
- [191] S. Yu, H. Wang, J. Sledziewski, V. Madhira, C. Takahashi, M. Leon, Y. Dudkina, Y. Budnikova, D. Vicic, *Molecules* **2014**, *19*, 13603–13613.
- [192] A. Corsini, J. Abraham, M. Thompson, *Talanta* **1971**, *18*, 481–490.
- [193] F. Babudri, A. Cardone, C. Cioffi, G. Farinola, F. Naso, R. Ragni, *Synthesis* **2006**, *2006*, 1325–1332.
- [194] M. Zeng, L. Li, S. B. Herzon, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7058–7067.

- [195] K. Li, Y. Li, D. Zhou, Y. Fan, H. Guo, T. Ma, J. Wen, D. Liu, L. Zhao, *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 1889–1897.
- [196] S. E. Wengryniuk, A. Weickgenannt, C. Reiher, N. A. Strotman, K. Chen, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 792–795.
- [197] Y. Liang, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9047–9051.
- [198] A. Krasovskiy, P. Knochel, *Synthesis* **2006**, 0890–0891.
- [199] E. P. Kündig, F. R. Monnier, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 901–904.
- [200] S. Laurent, D. Forge, M. Port, A. Roch, C. Robic, L. Vander Elst, R. N. Muller, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2064–2110.
- [201] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.
- [202] W. R. Dolbier, „Guide to Fluorine NMR for Organic Chemists“, Wiley, **2009**.
- [203] R. Skloot, „The Immortal Life of Henrietta Lacks“, 1. Aufl., Crown, **2011**.
- [204] R. Rahbari, T. Sheahan, V. Modes, P. Collier, C. Macfarlane, R. Badge, *Biotechniques* **2009**, *46*, 277.
- [205] M. Macville, E. Schröck, H. Padilla-Nash, C. Keck, B. M. Ghadimi, D. Zimonjic, N. Popescu, T. Ried, *Cancer Res.* **1999**, *59*, 141–150.
- [206] O. Fleischel, N. Wu, A. Petitjean, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8454–8456.
- [207] C.-Y. Hung, T.-L. Wang, Z. Shi, R. P. Thummel, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10685–10692.
- [208] H. Bregman, E. Meggers, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5465–5468.

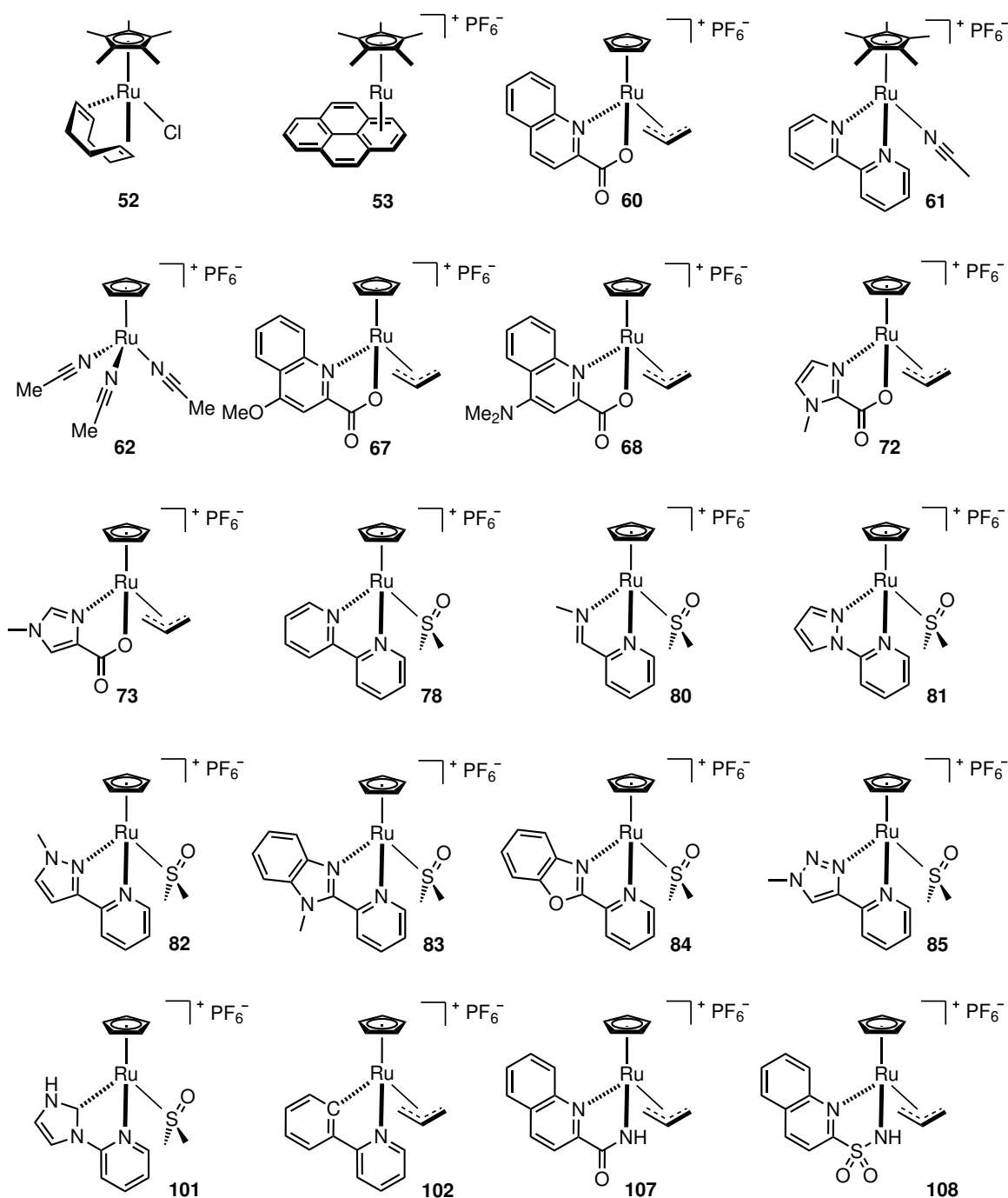
B. Abkürzungs- und Symbolverzeichnis

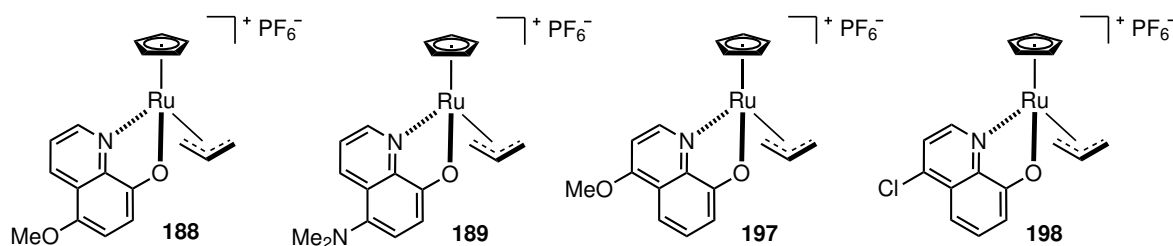
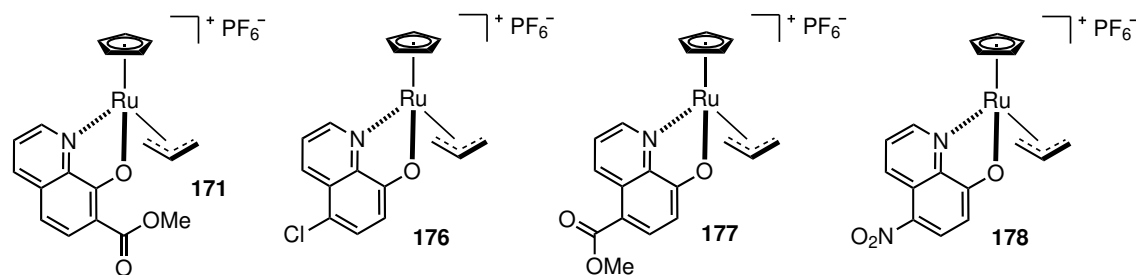
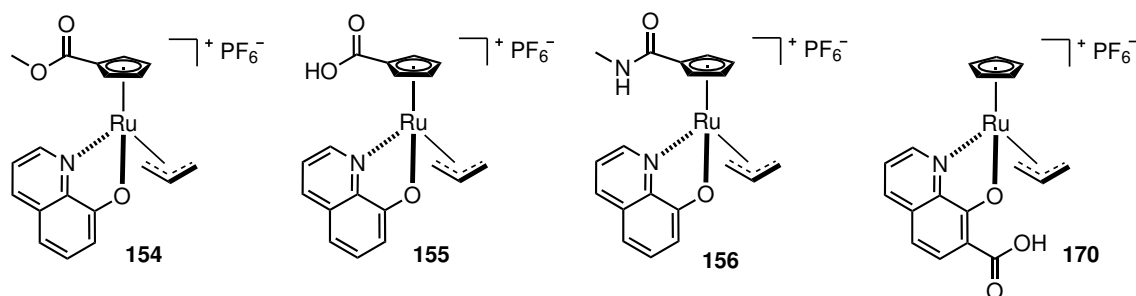
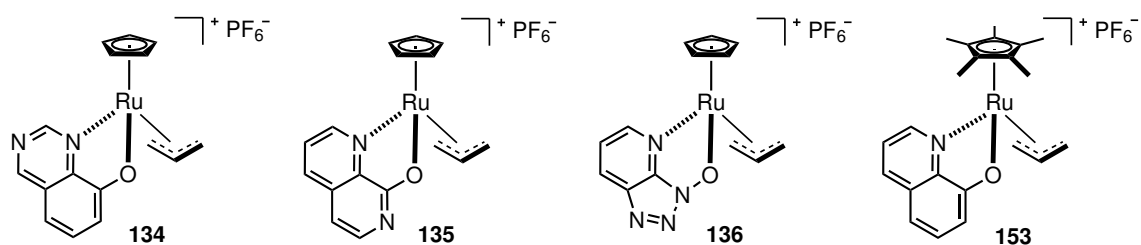
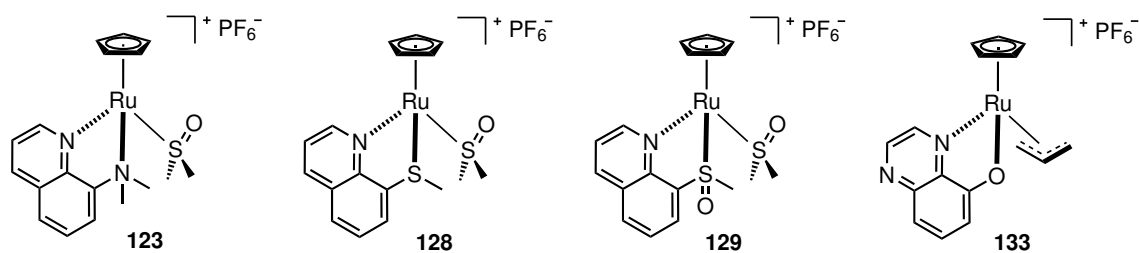
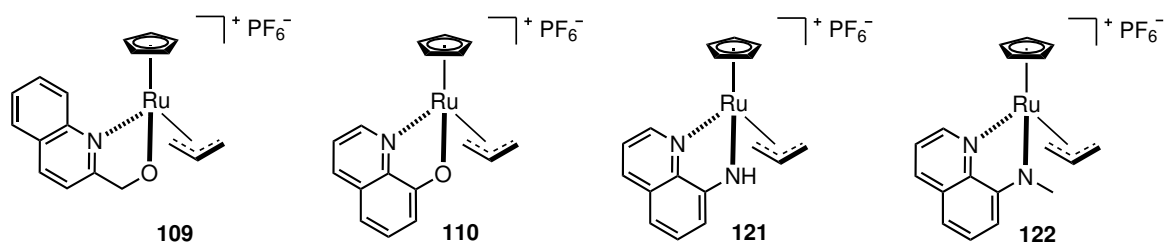
Ac	Acetyl	FT	Fourier-Transformation
ADA	1-Adamantylamin	ges.	Gesättigt
Alloc	Allyloxycarbonyl	GFP	Green Fluorescent Protein
bipy	2,2'-Bipyridin	GSH	Glutathion
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	h	Stunde(n)
br	Breit (NMR)	HaCaT	Human adult low Calcium high Temperature keratino- cytes Zellen
BSA	Bovine Serum Albumin	HBSS	Hank's Balanced Salt Solu- tion Medium
CB[7]	Cucurbit[7]uril	HBTU	2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)- 1,1,3,3-tetramethyluronium- hexafluorophosphat)
CEF	Chicken Embryo Fibroblast	HeLa	Henrietta Lacks Zellen
COD	1,5-Cyclooctadien	HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
Cp	Cyclopentadienyl	HPLC	Hochleistungsflüssigkeits- chromatographie
Cp*	Pentamethylcyclopentadienyl	HPV	Humane Papillomviren
CuAAC	Copper-Catalyzed Azide- Alkyne Cycloaddition	HQ	8-Hydroxychinolin
d	Dublett (NMR)	HRMS	Hochauflösende Massen- spektrometrie
δ	Chemische Verschiebung	HSA	Human Serum Albumin
DAPI	4',6-Diamidin-2-phenyl- indol	IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Kon- zentration
dba	Dibenzylidenaceton	ICP-MS	Induktiv- gekoppelte-Plasma- Massenspektrometrie
DC	Dünnschichtchromatographie	IEDDA	Inverse Electron-Demand Diels-Alder Reaction
DCM	Dichlormethan	IR	Infrarot
DEE	Diethylether	<i>J</i>	Skalare Dipol-Dipol- Kopplung
DIPEA	Diisopropylethylamin	k_2	Geschwindigkeitskonstante zweiter Ordnung
DLS	Dynamische Lichtstreuung	KP _i	Phosphatpuffer
DMA	Dimethylacetamid	L	Ligand
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin	λ	Wellenlänge
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	Lsg.	Lösung
DMSO	Dimethylsulfoxid	m	Multiplett (NMR)
DNP	2,4-Dinitrophenol		
DNS	Desoxyribonukleinsäure		
EDC1	1-Ethyl-3-(3-dimethyl- aminopropyl)carbodiimid- Hydrochlorid		
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure		
EPR	Enhanced Permeability and Retention		
eq	Äquivalent(e)		
ESI	Elektrospray-Ionisation		
FBS	Fetal Bovine Serum		

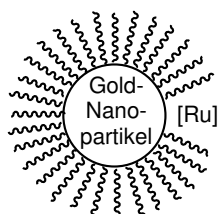
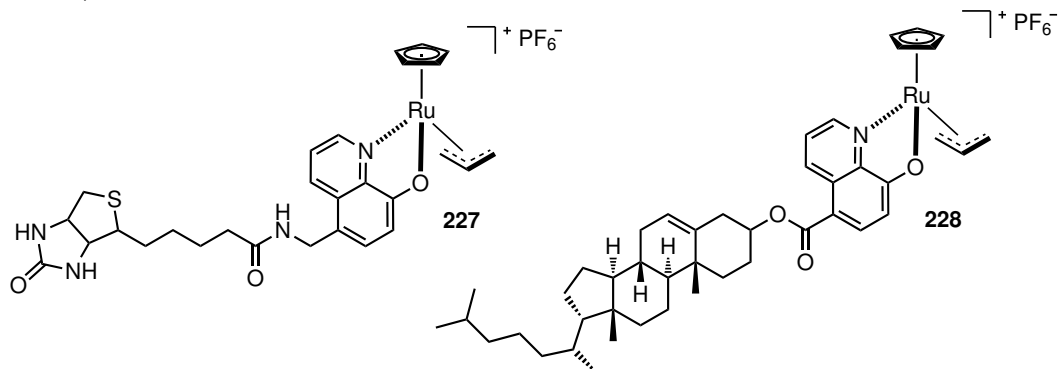
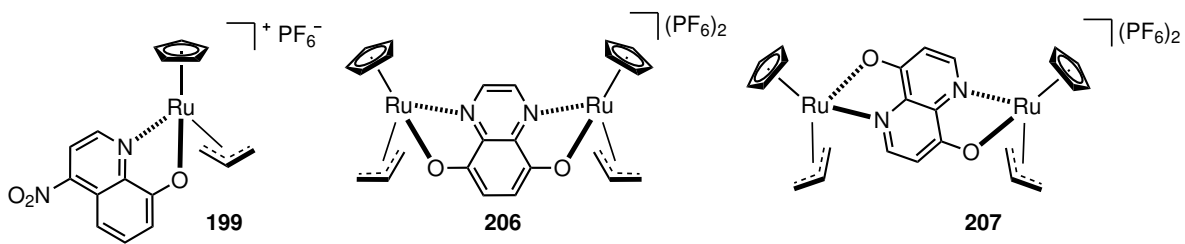
M	Molekül (HRMS)	TBAB	Tetrabutylammoniumbromid
m/z	Masse-zu-Ladung-Verhältnis	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
mCPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure	TCO	<i>trans</i> -Cycloocten
MEM	Minimum Essential Media Medium	TEA	Triethylamin
min	Minute(n)	TEM	Transmissionselektronenmikroskopie
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid	TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-yloxy
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl	TFP	Tri(2-furyl)phosphin
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid	THF	Tetrahydrofuran
NHC	<i>N</i> -Heterocyclisches Carben	TMRE	Tetramethylrhodaminethylester
NHS	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid	TMS	Tetramethylsilan
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie	TPP	5,10,15,20-Tetraphenyl-21 <i>H</i> ,23 <i>H</i> -porphin
NP	Nanopartikel	UV/Vis	Ultravioletter und sichtbarer Bereich des Lichtspektrums
Nu	Nukleophil	wässr.	Wässrig
ONB	<i>o</i> -Nitrobenzyl		
OspF	Phosphothreonine lyase		
PA	2-Carboxypyridinat		
PABA	<i>p</i> -Aminobenzoesäure		
PBS	Phosphatgepufferte Salzlösung		
PEG	Polyethylenglycol		
pH	negative dekadischer Logarithmus der H^+ -Aktivität		
PLGA	Poly(lactid-co-glycolid)		
Poc	Propyloxycarbonyl		
PS	Polystyrol		
q	Quartett, Quartär (NMR)		
QA	2-Carboxychinolinat		
quint	Quintett (NMR)		
ρ	Dichte		
R_f	Retentionsfaktor		
rpm	Umdrehungen pro Minute		
RPMI	Roswell Park Memorial Institute Medium		
RT	Raumtemperatur (23 °C)		
s	Singulett (NMR)		
σ	Hammett-Konstante		
S_N2	Nukleophile Substitution zweiter Ordnung		
SPAAC	Strain-Promoted Alkyne-Azide Cycloaddition		
SPhos	Dicyclohexyl(2',6'-dimethoxy-2-biphenyl)phosphin		
t	Triplett (NMR)		

C. Verzeichnis wichtiger Verbindungen

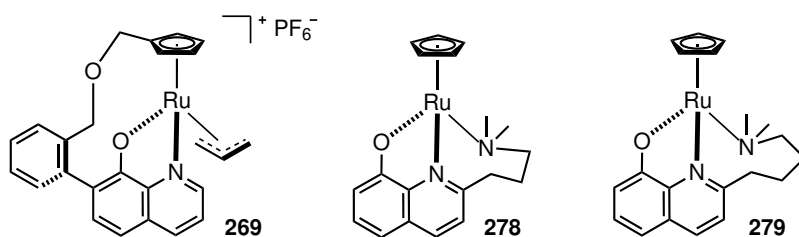
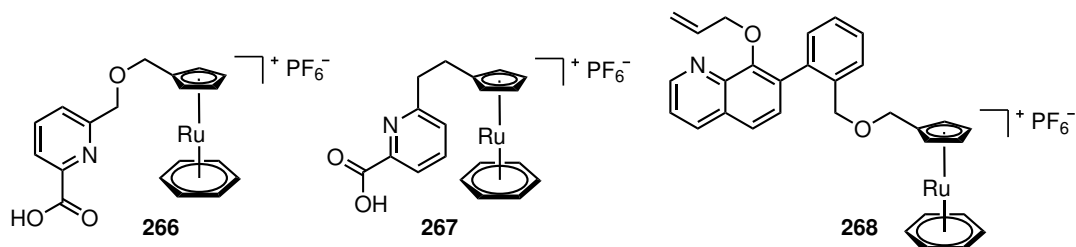
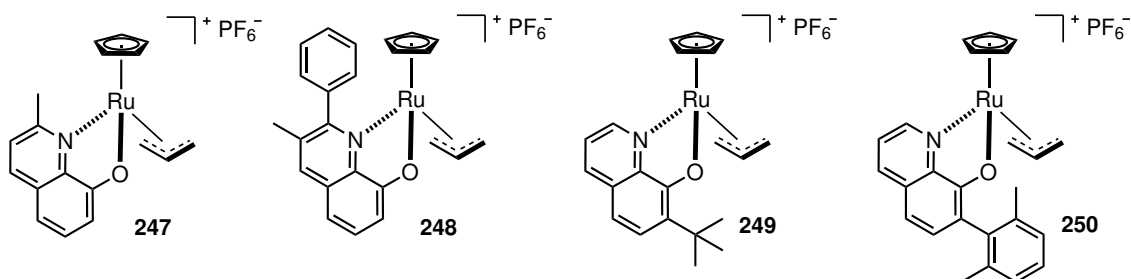
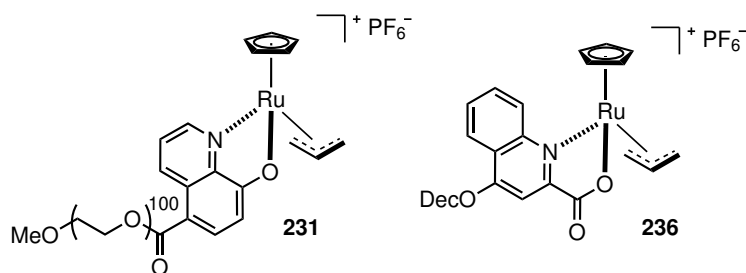
Wichtige Ruthenium-Komplexe



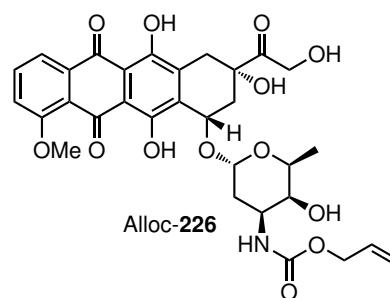
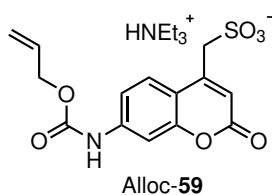
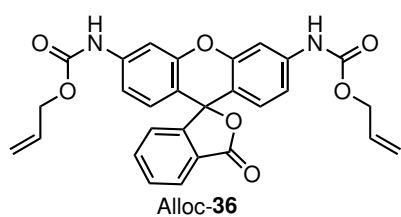




229 (52@Au-NP)
230 (110@Au-NP)



Wichtige Alloc-Substrate



D. Anhang

D.1. Zusätzliche Abbildungen

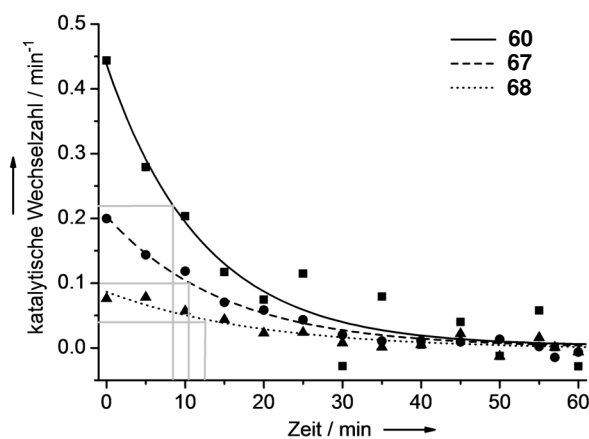


Abbildung D.1. Aktivierung von Alloc-59 mit den 2-Carboxychinolinat-Komplexen **60**, **67** und **68**. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2. Details: Tabelle D.2.

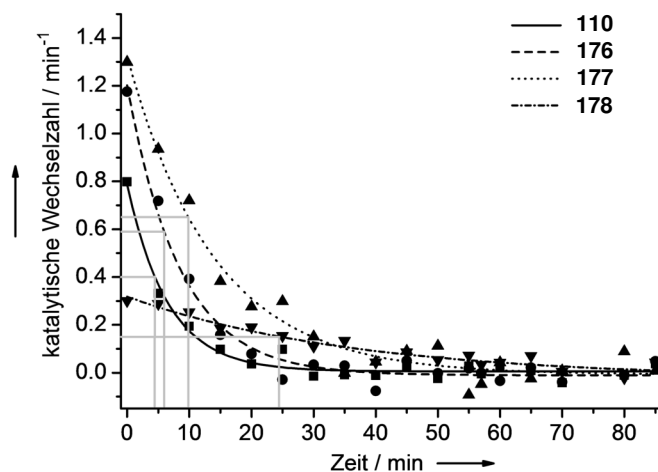


Abbildung D.2. Aktivierung von Alloc-59 mit den 8-Hydroxychinolinat-Komplexen **110**, **176**, **177** und **178**. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2. Details: Tabelle D.18.

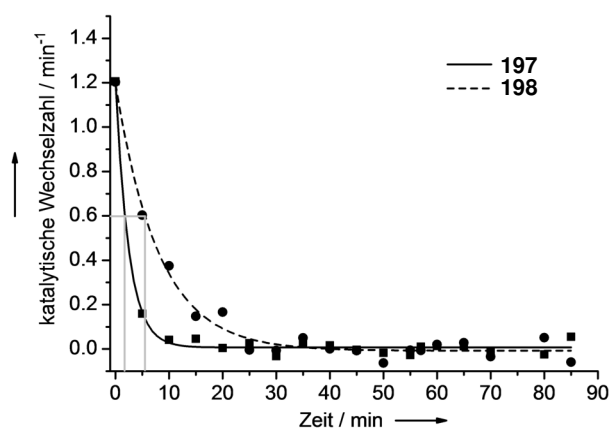


Abbildung D.3. Aktivierung von Alloc-59 mit den 8-Hydroxychinolinat-Komplexen **197** und **198**. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2. Details: Tabelle D.21.

D.2. Messwerte für die gezeigten Graphen

Tabelle D.1. Messwerte für die Abbildung 3.3. Aktivierung von Alloc-59 mit den 2-Carboxychinolinat-Komplexen **60**, **67** und **68** im Vergleich zum COD-Komplex **52**. Die Ausbeute wurde mit Hilfe der Fluoreszenzintensität bestimmt. In Klammern: Gemessene Fluoreszenzintensität in RFU. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2.

Zeit / min	Ausbeute/%			
	52	60	67	68
0	0.0 (650)	0.0 (650)	0.0 (650)	0.0 (650)
5	0.8 (1201)	3.8 (3287)	10.0 (7568)	22.2 (16031)
10	0.9 (1250)	7.7 (5998)	17.2 (12544)	36.1 (25708)
15	1.0 (1342)	10.6 (7969)	23.1 (16645)	46.3 (32754)
20	1.1 (1416)	12.7 (9480)	26.6 (19078)	52.1 (36804)
25	1.2 (1493)	13.9 (10269)	29.5 (21097)	55.8 (39377)
30	1.2 (1498)	15.1 (11090)	31.7 (22601)	61.6 (43347)
35	1.5 (1677)	15.4 (11357)	32.7 (23295)	60.2 (42374)
40	1.3 (1549)	15.5 (11401)	33.2 (23661)	64.1 (45113)
45	1.5 (1714)	15.8 (11578)	33.7 (24029)	64.4 (45291)
50	1.6 (1732)	16.8 (12331)	34.2 (24345)	66.4 (46671)
55	1.6 (1751)	16.2 (11879)	34.8 (24797)	65.7 (46243)
60	1.6 (1783)	17.0 (12425)	34.9 (24865)	68.6 (48244)
65	1.6 (1735)	16.7 (12209)	34.6 (24639)	67.2 (47254)
70	1.6 (1761)	17.2 (12556)	34.7 (24728)	67.9 (47751)
57	1.6 (1758)	16.9 (12398)	35.2 (25068)	67.1 (47174)
80	1.6 (1761)	17.0 (12433)	34.5 (24553)	67.2 (47219)
85	1.7 (1821)	17.5 (12769)	35.5 (25258)	67.0 (47085)
90	1.6 (1783)	17.2 (12588)	35.9 (25560)	67.2 (47238)

Tabelle D.2. Messwerte für die Abbildung D.1. Aktivierung von Alloc-**59** mit den 2-Carboxychinolinat-Komplexen **60**, **67** und **68**. Die Reaktionsgeschwindigkeit wurde mit Hilfe der Fluoreszenzintensität bestimmt. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2.

Zeit / min	kat. Wechselzahl/min ⁻¹		
	60	67	68
0	0.08	0.20	0.44
5	0.08	0.14	0.28
10	0.06	0.12	0.20
15	0.04	0.07	0.12
20	0.02	0.06	0.07
25	0.02	0.04	0.11
30	0.01	0.02	-0.03
35	0.00	0.01	0.08
40	0.01	0.01	0.01
45	0.02	0.01	0.04
50	-0.01	0.01	-0.01
55	0.02	0.00	0.06
60	-0.01	-0.01	-0.03
65	0.01	0.00	0.01
70	0.00	0.01	-0.02
75	0.00	-0.01	0.00
80	0.01	0.02	0.00
85	-0.01	0.01	0.00

Tabelle D.3. Messwerte für Abbildung 3.4. Die Reaktionsgeschwindigkeit wurde mit Hilfe der Fluoreszenzintensität bestimmt. Die Ausbeute wurde mit Hilfe der analytischen HPLC bestimmt. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2.

Hammett	Wechselzahl/min ⁻¹	Produktivität	Halbwertsz./min	Verschiebung/ppm
0.00	0.08	1.2	12.5	6.55
-0.27	0.20	2.3	10.5	6.50
-0.83	0.44	3.0	8.5	6.45

Tabelle D.4. Messwerte für Abbildung 3.6A. Katalytische Aktivierung von Alloc-**59** unter biologisch relevanten Bedingungen mit dem 2-Carboxychinolinat-Komplex **60** bei verschiedenen Alloc-**59**-Konzentrationen. Reaktionsbedingungen: Analog zu Abschnitt 7.2. In Klammern: Konzentration der Stammlösung. Wechselzahl bestimmt nach 30 min mit Hilfe der Fluoreszenzintensität.

Alloc-59/ μ M	Wasser/ μ L	GSH/ μ L	Alloc-59/ μ L	60 / μ L	Wechselzahl /h ⁻¹
125	752	40 (100 mM)	5 (20 mM)	4 (0.1 mM)	3.7
250	746	40 (100 mM)	10 (20 mM)	4 (0.1 mM)	5.9
500	736	40 (100 mM)	20 (20 mM)	4 (0.1 mM)	12.2
750	726	40 (100 mM)	30 (20 mM)	4 (0.1 mM)	16.9

Tabelle D.5. Messwerte für Abbildung 3.6B. Katalytische Aktivierung von Alloc-**59** unter biologisch relevanten Bedingungen mit dem 2-Carboxychinolinat-Komplex **60** bei verschiedenen Glutathion-Konzentrationen. Reaktionsbedingungen: Analog zu Abschnitt 7.2. In Klammern: Konzentration der Stammlösung. Wechselzahl bestimmt nach 30 min mit Hilfe der Fluoreszenzintensität.

GSH/ μ M	Wasser/ μ L	GSH/ μ L	Alloc- 59 / μ L	60 / μ L	Wechselzahl /h ⁻¹
3	752	24 (100 mM)	20 (20 mM)	4 (0.1 mM)	11.6
5	720	40 (100 mM)	20 (20 mM)	4 (0.1 mM)	11.8
7	720	56 (100 mM)	20 (20 mM)	4 (0.1 mM)	11.1
10	696	80 (100 mM)	20 (20 mM)	4 (0.1 mM)	11.7

Tabelle D.6. Messwerte für Abbildung 3.7B. Angabe des Anstiegs der Fluoreszenzintensität in Abhängigkeit zur Zeit.

Zeit / min	Komplex				Kontrolle (DMSO)
	68	67	60	52	
0	1	1	1	1	1
1	18	15	3	3	1
2.5	53	50	16	4	1
5	97	76	37	6	1
7.5	124	88	55	7	1
10	132	90	69	8	1
12.5	130	93	82	8	1
15	119	97	90	8	1

Tabelle D.7. Messwerte für die Abbildung 3.8. Aktivierung von Alloc-**59** mit den Carboxyimidazolot-Komplexen **72** und **73** im Vergleich zum 2-Carboxychinolinat-Komplex **60**. Die Ausbeute wurde mit Hilfe der Fluoreszenzintensität bestimmt. In Klammern: Gemessene Fluoreszenzintensität in RFU. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2.

Zeit / min	Ausbeute/%		
	60	72	73
0	0.0 (650)	0.0 (650)	0.0 (650)
5	3.8 (3287)	6.1 (4865)	7.5 (5819)
10	7.7 (5998)	7.7 (5981)	9.7 (7368)
15	10.6 (7969)	8.9 (6804)	10.7 (8049)
20	12.7 (9480)	9.6 (7291)	11.5 (8634)
25	13.9 (10269)	9.8 (7478)	11.4 (8556)
30	15.1 (11090)	10.0 (7569)	11.9 (8900)
35	15.4 (11357)	10.0 (7581)	11.8 (8864)
40	15.5 (11401)	10.2 (7706)	12.3 (9177)
45	15.8 (11578)	10.3 (7769)	12.5 (9350)
50	16.8 (12331)	10.3 (7813)	12.2 (9110)
55	16.2 (11879)	10.5 (7945)	12.3 (9172)
60	17.0 (12425)	10.7 (8041)	12.6 (9387)
65	16.7 (12209)	10.5 (7900)	12.6 (9397)
70	17.2 (12556)	10.3 (7823)	12.3 (9205)
57	16.9 (12398)	10.3 (7816)	12.6 (9376)
80	17.0 (12433)	10.5 (7910)	12.5 (9312)

Tabelle D.7. Fortsetzung der Tabelle D.7.

Zeit / min	Ausbeute/%		
	60	72	73
85	17.5 (12769)	10.5 (7897)	12.7 (9429)
90	17.2 (12588)	10.3 (7801)	12.6 (9366)

Tabelle D.8. Messwerte für die Abbildung 3.9. Aktivierung von Alloc-**59** mit den Bipyridin-Komplexen **61** und **78** im Vergleich zum 2-Carboxychinolinat-Komplex **60**. Die Ausbeute wurde mit Hilfe der Fluoreszenzintensität bestimmt. In Klammern: Gemessene Fluoreszenzintensität in RFU. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2.

Zeit / min	Ausbeute/%		
	60	61	78
0	0.0 (650)	0.0 (650)	0.0 (650)
5	3.8 (3287)	0.0 (645)	0.1 (692)
10	7.7 (5998)	−0.1 (609)	0.0 (644)
15	10.6 (7969)	0.0 (672)	0.1 (716)
20	12.7 (9480)	−0.1 (601)	−0.1 (612)
25	13.9 (10269)	0.1 (729)	−0.1 (594)
30	15.1 (11090)	0.1 (714)	0.0 (617)
35	15.4 (11357)	0.1 (696)	0.1 (687)
40	15.5 (11401)	0.0 (643)	0.1 (691)
45	15.8 (11578)	0.1 (719)	0.1 (688)
50	16.8 (12331)	0.1 (689)	0.1 (720)
55	16.2 (11879)	0.1 (723)	0.1 (705)
60	17.0 (12425)	0.0 (664)	0.1 (693)
65	16.7 (12209)	0.0 (665)	0.1 (722)
70	17.2 (12556)	0.0 (655)	0.1 (707)
57	16.9 (12398)	0.1 (701)	0.1 (717)
80	17.0 (12433)	0.0 (621)	0.1 (731)
85	17.5 (12769)	0.1 (685)	0.1 (722)
90	17.2 (12588)	0.0 (677)	0.0 (682)

Tabelle D.9. Messwerte für die Abbildung 3.10. Aktivierung von Alloc-**59** mit den Komplexen **80**, **81**, **82**, **83**, **84**, **85** im Vergleich zum Bipyridin-Komplex **78**. Die Ausbeute wurde mit Hilfe der Fluoreszenzintensität bestimmt. In Klammern: Gemessene Fluoreszenzintensität in RFU. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2.

Zeit / min	Ausbeute/%						
	78	80	81	82	83	84	85
0	0.0 (650)	0.0 (650)	0.0 (650)	0.0 (650)	0.0 (650)	0.0 (650)	0.0 (650)
5	0.1 (692)	0.0 (645)	−0.1 (598)	0.0 (646)	−0.1 (608)	0.0 (656)	−0.1 (599)
10	0.0 (644)	−0.1 (609)	0.1 (727)	0.2 (796)	0.1 (707)	0.1 (722)	0.1 (696)
15	0.1 (716)	0.0 (672)	0.2 (760)	0.2 (784)	0.1 (732)	0.1 (724)	0.1 (747)
20	−0.1 (612)	−0.1 (601)	0.3 (860)	0.4 (940)	0.2 (794)	0.1 (725)	0.0 (624)
25	−0.1 (594)	0.1 (729)	0.3 (844)	0.4 (904)	0.2 (792)	0.1 (691)	0.0 (643)
30	0.0 (617)	0.1 (714)	0.4 (894)	0.5 (1022)	0.4 (942)	0.2 (793)	0.1 (702)
35	0.1 (687)	0.1 (696)	0.4 (953)	0.6 (1054)	0.3 (876)	0.1 (731)	0.1 (740)
40	0.1 (691)	0.0 (643)	0.6 (1057)	0.6 (1089)	0.5 (1009)	0.2 (815)	0.0 (684)

Tabelle D.9. Fortsetzung der Tabelle D.9.

Zeit / min	Ausbeute/%						
	78	80	81	82	83	84	85
45	0.1 (688)	0.1 (719)	0.6 (1083)	0.7 (1111)	0.5 (998)	0.3 (842)	0.1 (741)
50	0.1 (720)	0.1 (689)	0.8 (1215)	0.8 (1197)	0.6 (1084)	0.3 (835)	0.2 (778)
55	0.1 (705)	0.1 (723)	0.7 (1131)	0.8 (1214)	0.5 (1012)	0.2 (814)	0.2 (806)
60	0.1 (693)	0.0 (664)	0.9 (1301)	0.8 (1229)	0.7 (1144)	0.3 (880)	0.2 (771)
65	0.1 (722)	0.0 (665)	0.9 (1281)	0.8 (1215)	0.7 (1117)	0.3 (835)	0.3 (846)
70	0.0 (620)	0.1 (709)	1.0 (1359)	0.9 (1284)	0.9 (1288)	0.3 (861)	0.3 (834)
57	0.0 (682)	0.1 (710)	1.2 (1453)	0.9 (1287)	0.8 (1210)	0.4 (915)	0.2 (763)
80	0.0 (644)	0.1 (725)	1.1 (1419)	1.1 (1403)	1.0 (1323)	0.4 (907)	0.3 (874)
85	0.0 (647)	0.2 (759)	1.3 (1536)	1.0 (1345)	1.0 (1375)	0.4 (962)	0.2 (808)
90	0.0 (673)	0.1 (743)	1.3 (1552)	1.1 (1388)	1.2 (1471)	0.4 (956)	0.3 (869)

Tabelle D.10. Messwerte für die Abbildung 3.11. Aktivierung von Alloc-**59** mit dem Komplex **101** im Vergleich zum 2-Carboxychinolinat-Komplex **60**. Die Ausbeute wurde mit Hilfe der Fluoreszenzintensität bestimmt. In Klammern: Gemessene Fluoreszenzintensität in RFU. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2.

Zeit / min	Ausbeute/%	
	60	101
0	0.0 (650)	0.0 (650)
5	3.8 (3287)	0.5 (1013)
10	7.7 (5998)	0.6 (1058)
15	10.6 (7969)	0.8 (1221)
20	12.7 (9480)	1.0 (1314)
25	13.9 (10269)	1.0 (1352)
30	15.1 (11090)	0.9 (1282)
35	15.4 (11357)	1.0 (1337)
40	15.5 (11401)	1.1 (1418)
45	15.8 (11578)	1.2 (1461)
50	16.8 (12331)	1.1 (1420)
55	16.2 (11879)	1.1 (1421)
60	17.0 (12425)	1.0 (1355)

Tabelle D.11. Messwerte für die Abbildung 3.12. Aktivierung von Alloc-**59** mit dem 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110** im Vergleich zu den 2-Carboxychinolinat-Komplexen **60**, **67** und **68**. Die Ausbeute wurde mit Hilfe der Fluoreszenzintensität bestimmt. In Klammern: Gemessene Fluoreszenzintensität in RFU. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2.

Zeit / min	Ausbeute/%			
	60	67	68	110
0	0.0 (650)	0.0 (650)	0.0 (650)	0.0 (650)
5	3.8 (3287)	10.0 (7568)	22.2 (16031)	50.7 (35839)
10	7.7 (5998)	17.2 (12544)	36.1 (25708)	68.1 (47883)
15	10.6 (7969)	23.1 (16645)	46.3 (32754)	71.8 (50432)
20	12.7 (9480)	26.6 (19078)	52.1 (36804)	74.2 (52111)
25	13.9 (10269)	29.5 (21097)	55.8 (39377)	74.8 (52494)
30	15.1 (11090)	31.7 (22601)	61.6 (43347)	74.3 (52199)

Tabelle D.11. Fortsetzung der Tabelle D.11.

Zeit / min	Ausbeute/%			
	60	67	68	110
35	15.4 (11357)	32.7 (23295)	60.2 (42374)	75.1 (52698)
40	15.5 (11401)	33.2 (23661)	64.1 (45113)	75.0 (52654)
45	15.8 (11578)	33.7 (24029)	64.4 (45291)	75.5 (53024)
50	16.8 (12331)	34.2 (24345)	66.4 (46671)	73.3 (51477)
55	16.2 (11879)	34.8 (24797)	65.7 (46243)	74.8 (52545)
60	17.0 (12425)	34.9 (24865)	68.6 (48244)	73.8 (51859)
65	16.7 (12209)	34.6 (24639)	67.2 (47254)	75.3 (52839)
70	17.2 (12556)	34.7 (24728)	67.9 (47751)	75.4 (52935)
57	16.9 (12398)	35.2 (25068)	67.1 (47174)	74.5 (52340)
80	17.0 (12433)	34.5 (24553)	67.2 (47219)	74.1 (52046)
85	17.5 (12769)	35.5 (25258)	67.0 (47085)	73.5 (51654)
90	17.2 (12588)	35.9 (25560)	67.2 (47238)	74.5 (52331)

Tabelle D.12. Messwerte für die Abbildung 3.13. Aktivierung von Alloc-**59** mit den 8-Amino-Komplexen **121**, **122** und **123** im Vergleich zum 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110**. Die Ausbeute wurde mit Hilfe der Fluoreszenzintensität bestimmt. In Klammern: Gemessene Fluoreszenzintensität in RFU. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2.

Zeit / min	Ausbeute/%			
	110	121	122	123
0	0.0 (650)	0.0 (650)	0.0 (650)	0.0 (650)
5	50.7 (35839)	0.6 (1052)	0.1 (716)	1.3 (1557)
10	68.1 (47883)	1.2 (1510)	0.2 (762)	1.8 (1880)
15	71.8 (50432)	2.0 (2030)	0.2 (815)	2.5 (2394)
20	74.2 (52111)	3.2 (2862)	0.3 (846)	2.7 (2495)
25	74.8 (52494)	3.9 (3322)	0.3 (879)	2.9 (2659)
30	74.3 (52199)	5.0 (4083)	0.3 (864)	3.0 (2763)
35	75.1 (52698)	5.3 (4309)	0.3 (852)	3.0 (2742)
40	75.0 (52654)	6.0 (4835)	0.3 (850)	3.1 (2777)
45	75.5 (53024)	6.6 (5256)	0.4 (923)	3.3 (2972)
50	73.3 (51477)	7.2 (5671)	0.4 (921)	3.1 (2776)
55	74.8 (52545)	7.3 (5731)	0.4 (937)	3.2 (2894)
60	73.8 (51859)	7.8 (6030)	0.4 (944)	3.4 (2983)
65	75.3 (52839)	8.2 (6334)	0.4 (907)	3.5 (3067)
70	75.4 (52935)	8.6 (6620)	0.5 (964)	3.5 (3089)
57	74.5 (52340)	8.9 (6809)	0.5 (964)	3.7 (3181)
80	74.1 (52046)	9.2 (7045)	0.5 (981)	3.6 (3116)
85	73.5 (51654)	9.2 (7028)	0.5 (970)	3.7 (3181)
90	74.5 (52331)	9.6 (7336)	0.4 (943)	3.6 (3137)

Tabelle D.13. Messwerte für die Abbildung 3.15. Aktivierung von Alloc-**59** mit den 8-Mercapto-Komplexen **128** und **129** im Vergleich zum 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110**. Die Ausbeute wurde mit Hilfe der Fluoreszenzintensität bestimmt. In Klammern: Gemessene Fluoreszenzintensität in RFU. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2.

Zeit / min	Ausbeute/%		
	110	128	129
0	0.0 (650)	0.0 (650)	0.0 (650)
5	50.7 (35839)	0.0 (660)	0.0 (639)
10	68.1 (47883)	0.0 (678)	-0.1 (597)
15	71.8 (50432)	0.1 (695)	0.1 (738)
20	74.2 (52111)	0.1 (694)	0.0 (682)
25	74.8 (52494)	0.2 (805)	0.1 (704)
30	74.3 (52199)	0.3 (858)	0.1 (746)
35	75.1 (52698)	0.3 (852)	0.2 (787)
40	75.0 (52654)	0.4 (961)	0.1 (754)
45	75.5 (53024)	0.6 (1062)	0.2 (771)
50	73.3 (51477)	0.6 (1074)	0.2 (777)
55	74.8 (52545)	0.8 (1174)	0.1 (749)
60	73.8 (51859)	0.9 (1279)	0.0 (677)
65	75.3 (52839)	1.0 (1350)	0.2 (821)
70	75.4 (52935)	1.2 (1459)	0.2 (806)
57	74.5 (52340)	1.3 (1547)	0.4 (952)
80	74.1 (52046)	1.4 (1640)	0.2 (790)
85	73.5 (51654)	1.5 (1692)	0.3 (829)
90	74.5 (52331)	1.6 (1729)	0.2 (801)

Tabelle D.14. Messwerte für die Abbildung 3.16. Aktivierung von Alloc-**59** mit dem Chinoxalin-Komplex **133** und dem Chinazolin-Komplex **134** im Vergleich zum 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110**. Die Ausbeute wurde mit Hilfe der Fluoreszenzintensität bestimmt. In Klammern: Gemessene Fluoreszenzintensität in RFU. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2.

Zeit / min	Ausbeute/%		
	110	133	134
0	0.0 (650)	0.0 (650)	0.0 (650)
5	50.7 (35839)	6.3 (4998)	21.9 (15849)
10	68.1 (47883)	11.5 (8593)	31.8 (22712)
15	71.8 (50432)	15.4 (11332)	36.9 (26215)
20	74.2 (52111)	19.0 (13838)	38.9 (27644)
25	74.8 (52494)	22.0 (15877)	42.7 (30231)
30	74.3 (52199)	24.4 (17575)	41.4 (29391)
35	75.1 (52698)	26.7 (19132)	42.3 (29961)
40	75.0 (52654)	28.0 (20057)	42.1 (29812)
45	75.5 (53024)	29.7 (21248)	40.7 (28858)
50	73.3 (51477)	31.3 (22368)	41.9 (29730)
55	74.8 (52545)	32.3 (23075)	41.2 (29202)
60	73.8 (51859)	32.9 (23465)	40.9 (29013)
65	75.3 (52839)	33.4 (23846)	39.5 (28018)
70	75.4 (52935)	34.4 (24530)	41.9 (29738)
57	74.5 (52340)	35.1 (25016)	40.8 (28914)
80	74.1 (52046)	36.2 (25738)	41.3 (29278)
85	73.5 (51654)	36.1 (25689)	39.8 (28217)
90	74.5 (52331)	36.5 (25942)	40.7 (28869)

Tabelle D.15. Messwerte für die Abbildung 3.17. Aktivierung von Alloc-**59** mit dem Pentamethyl-Komplex **153**, dem Methylester-Komplex **154**, dem Carbonsäure-Komplex **155** und dem Methylamid-Komplex **156** im Vergleich zum 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110**. Die Ausbeute wurde mit Hilfe der Fluoreszenzintensität bestimmt. In Klammern: Gemessene Fluoreszenzintensität in RFU. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2.

Zeit / min	Ausbeute/%				
	110	153	154	155	156
0	0.0 (650)	0.0 (650)	0.0 (650)	0.0 (650)	0.0 (650)
5	50.7 (35839)	12.8 (9538)	12.2 (9093)	31.8 (22734)	11.5 (8618)
10	68.1 (47883)	13.6 (10068)	20.6 (14904)	37.4 (26597)	17.3 (12669)
15	71.8 (50432)	13.7 (10152)	24.7 (17749)	39.3 (27929)	22.4 (16217)
20	74.2 (52111)	14.1 (10428)	27.2 (19488)	39.5 (28045)	23.9 (17230)
25	74.8 (52494)	14.6 (10776)	29.0 (20762)	41.2 (29193)	24.6 (17693)
30	74.3 (52199)	14.7 (10873)	30.6 (21890)	39.9 (28330)	25.8 (18571)
35	75.1 (52698)	14.7 (10830)	30.8 (21986)	40.1 (28469)	25.9 (18600)
40	75.0 (52654)	15.3 (11270)	31.0 (22120)	39.7 (28194)	25.2 (18127)
45	75.5 (53024)	15.5 (11396)	31.2 (22286)	40.1 (28485)	25.7 (18463)
50	73.3 (51477)	15.3 (11272)	31.0 (22131)	40.0 (28394)	25.3 (18197)
55	74.8 (52545)	16.0 (11734)	30.8 (22018)	39.1 (27778)	25.8 (18550)
60	73.8 (51859)	16.2 (11897)	30.9 (22058)	39.1 (27768)	25.1 (18081)
65	75.3 (52839)	16.3 (11949)	32.1 (22877)	38.2 (27127)	26.0 (18694)
70	75.4 (52935)	16.2 (11883)	31.7 (22601)	39.2 (27817)	26.4 (18977)
57	74.5 (52340)	16.7 (12242)	31.2 (22257)	38.6 (27412)	26.5 (19031)
80	74.1 (52046)	16.5 (12097)	31.4 (22431)	38.1 (27082)	26.2 (18824)
85	73.5 (51654)	17.1 (12498)	30.9 (22084)	38.1 (27092)	25.8 (18566)
90	74.5 (52331)	17.3 (12653)	31.3 (22361)	37.9 (26936)	26.0 (18711)

Tabelle D.16. Messwerte für die Abbildung 3.18. Aktivierung von Alloc-**59** mit dem 7-Carbonsäure-Komplex **170** und dem 7-Methylester-Komplex **171** im Vergleich zum 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110**. Die Ausbeute wurde mit Hilfe der Fluoreszenzintensität bestimmt. In Klammern: Gemessene Fluoreszenzintensität in RFU. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2.

Zeit / min	Ausbeute/%		
	110	170	171
0	0.0 (650)	0.0 (650)	0.0 (650)
5	50.7 (35839)	17.2 (12547)	26.9 (19312)
10	68.1 (47883)	23.3 (16793)	42.6 (30210)
15	71.8 (50432)	25.7 (18488)	52.0 (36725)
20	74.2 (52111)	26.5 (18996)	57.4 (40488)
25	74.8 (52494)	26.9 (19330)	61.0 (42967)
30	74.3 (52199)	26.2 (18805)	63.9 (44976)
35	75.1 (52698)	27.1 (19430)	64.3 (45230)
40	75.0 (52654)	27.7 (19863)	65.4 (46008)
45	75.5 (53024)	27.5 (19737)	66.7 (46903)
50	73.3 (51477)	27.0 (19378)	67.6 (47549)
55	74.8 (52545)	26.8 (19247)	67.3 (47299)
60	73.8 (51859)	27.1 (19414)	68.5 (48148)
65	75.3 (52839)	27.8 (19897)	68.0 (47803)
70	75.4 (52935)	27.4 (19677)	67.7 (47603)
57	74.5 (52340)	27.4 (19654)	68.5 (48181)
80	74.1 (52046)	27.2 (19481)	67.7 (47616)
85	73.5 (51654)	26.7 (19170)	69.2 (48649)
90	74.5 (52331)	27.7 (19866)	69.2 (48651)

Tabelle D.17. Messwerte für die Abbildung 3.19. Aktivierung von Alloc-**59** mit dem 5-Chloro-Komplex **176**, dem 5-Methylester-Komplex **177** und dem 5-Nitro-Komplex **178** im Vergleich zum 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110** mit einer Katalysatorbeladung von 2%. Die Ausbeute wurde mit Hilfe der Fluoreszenzintensität bestimmt. In Klammern: Gemessene Fluoreszenzintensität in RFU. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2.

Zeit / min	Ausbeute/%			
	110	176	177	178
0	0.0 (650)	0.0 (650)	0.0 (650)	0.0 (650)
5	8.0 (6185)	11.7 (8798)	13.0 (9662)	3.0 (2738)
10	11.3 (8485)	18.9 (13779)	22.4 (16154)	5.9 (4737)
15	13.2 (9829)	22.8 (16494)	29.6 (21151)	8.4 (6492)
20	14.2 (10506)	24.4 (17593)	33.4 (23801)	10.3 (7784)
25	14.6 (10760)	25.2 (18140)	36.1 (25714)	12.2 (9099)
30	15.6 (11441)	24.9 (17938)	39.1 (27786)	13.7 (10167)
35	15.4 (11339)	25.3 (18169)	40.6 (28832)	14.8 (10931)
40	15.3 (11279)	25.6 (18370)	40.6 (28825)	16.2 (11855)
45	15.2 (11197)	24.8 (17844)	41.1 (29143)	16.6 (12161)
50	15.5 (11371)	25.3 (18191)	42.0 (29773)	17.5 (12754)
55	15.2 (11195)	25.3 (18176)	43.1 (30551)	18.0 (13125)
60	15.5 (11385)	25.4 (18297)	42.2 (29909)	18.7 (13626)
65	15.7 (11546)	25.1 (18062)	42.6 (30204)	19.1 (13918)
70	15.8 (11607)	25.3 (18209)	42.4 (30029)	19.8 (14407)
57	15.4 (11312)	24.9 (17934)	42.4 (30087)	19.9 (14437)
80	15.3 (11271)	24.9 (17923)	42.0 (29755)	20.2 (14671)
85	15.2 (11197)	24.8 (17854)	42.9 (30373)	20.0 (14519)
90	15.6 (11460)	25.3 (18187)	42.9 (30429)	20.4 (14821)

Tabelle D.18. Messwerte für die Abbildung D.2. Aktivierung von Alloc-**59** mit den 8-Hydroxychinolinat-Komplexen **110**, **176**, **177** und **178**. Die Reaktionsgeschwindigkeit wurde mit Hilfe der Fluoreszenzintensität bestimmt. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2.

Zeit / min	kat. Wechselzahl/min ⁻¹			
	110	176	177	178
0	0.80	1.17	1.30	0.30
5	0.33	0.72	0.94	0.29
10	0.19	0.39	0.72	0.25
15	0.10	0.16	0.38	0.19
20	0.04	0.08	0.28	0.19
25	0.10	-0.03	0.30	0.15
30	-0.01	0.03	0.15	0.11
35	-0.01	0.03	0.00	0.13
40	-0.01	-0.08	0.05	0.04
45	0.03	0.05	0.09	0.09
50	-0.03	0.00	0.11	0.05
55	0.03	0.02	-0.09	0.07
60	0.02	-0.03	0.04	0.04
65	0.01	0.02	-0.03	0.07
70	-0.04	-0.04	0.01	0.00
57	-0.01	0.00	-0.05	0.03
80	-0.01	-0.01	0.09	-0.02
85	0.04	0.05	0.01	0.04

Tabelle D.19. Messwerte für Abbildung 3.20. Die Reaktionsgeschwindigkeit wurde mit Hilfe der Fluoreszenzintensität bestimmt. Die Ausbeute wurde mit Hilfe der analytischen HPLC bestimmt. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2.

Hammett	Wechselzahl/ min^{-1}	Produktivität	Halbwertsz./min
0.00	0.80	10.5	4.5
0.23	1.17	17.0	6.0
0.45	1.30	20.0	9.8
0.78	0.30	10.0	24.5

Tabelle D.20. Messwerte für die Abbildung 3.21A. Aktivierung von Alloc-**59** mit dem 4-Methoxy-Komplex **197** und dem 4-Chloro-Komplex **198** im Vergleich zum 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110** und 5-Chloro-Komplex **176** mit einer Katalysatorbeladung von 2%. Die Ausbeute wurde mit Hilfe der Fluoreszenzintensität bestimmt. In Klammern: Gemessene Fluoreszenzintensität in RFU. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2.

Zeit / min	Ausbeute/%			
	110	176	197	198
0	0.0 (650)	0.0 (650)	0.0 (650)	0.0 (650)
5	8.0 (6185)	11.7 (8798)	12.1 (9017)	12.0 (8993)
10	11.3 (8485)	18.9 (13779)	13.7 (10119)	18.1 (13173)
15	13.2 (9829)	22.8 (16494)	14.1 (10403)	21.8 (15775)
20	14.2 (10506)	24.4 (17593)	14.5 (10725)	23.3 (16799)
25	14.6 (10760)	25.2 (18140)	14.6 (10757)	24.9 (17951)
30	15.6 (11441)	24.9 (17938)	14.8 (10940)	24.9 (17920)
35	15.4 (11339)	25.3 (18169)	14.5 (10716)	24.8 (17871)
40	15.3 (11279)	25.6 (18370)	14.8 (10927)	25.3 (18219)
45	15.2 (11197)	24.8 (17844)	15.0 (11043)	25.3 (18220)
50	15.5 (11371)	25.3 (18191)	15.0 (11018)	25.3 (18166)
55	15.2 (11195)	25.3 (18176)	14.8 (10897)	24.6 (17726)
60	15.5 (11385)	25.4 (18297)	14.5 (10704)	24.6 (17687)
65	15.7 (11546)	25.1 (18062)	14.6 (10794)	24.8 (17825)
70	15.8 (11607)	25.3 (18209)	14.7 (10877)	25.0 (18019)
57	15.4 (11312)	24.9 (17934)	14.7 (10813)	24.7 (17778)
80	15.3 (11271)	24.9 (17923)	14.8 (10882)	24.6 (17734)
85	15.2 (11197)	24.8 (17854)	14.5 (10710)	25.1 (18086)
90	15.6 (11460)	25.3 (18187)	15.1 (11093)	24.5 (17672)

Tabelle D.21. Messwerte für die Abbildung D.3. Aktivierung von Alloc-**59** mit den 8-Hydroxychinolinat-Komplexen **197** und **198**. Die Reaktionsgeschwindigkeit wurde mit Hilfe der Fluoreszenzintensität bestimmt. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2.

Zeit / min	kat. Wechselzahl/ min^{-1}	
	197	198
0	1.21	1.20
5	0.16	0.60
10	0.04	0.38
15	0.05	0.15
20	0.00	0.17
25	0.03	0.00

Tabelle D.21. Fortsetzung der Tabelle D.21.

Zeit / min	kat. Wechselzahl/min ⁻¹	
	197	198
30	−0.03	−0.01
35	0.03	0.05
40	0.02	0.00
45	0.00	−0.01
50	−0.02	−0.06
55	−0.03	−0.01
60	0.01	0.02
65	0.01	0.03
70	−0.01	−0.03
57	0.01	−0.01
80	−0.02	0.05
85	0.06	−0.06

Tabelle D.22. Messwerte für Abbildung 3.21C–E. Die Reaktionsgeschwindigkeit wurde mit Hilfe der Fluoreszenzintensität bestimmt. Die Ausbeute wurde mit Hilfe der analytischen HPLC bestimmt. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2.

Hammett	Wechselzahl/min ⁻¹	Produktivität	Halbwertsz./min
−0.27	1.21	9.5	1.7
0.00	0.80	10.5	4.5
0.23	1.20	16.5	5.5

Tabelle D.23. Messwerte für die Abbildung 3.22. Aktivierung von Alloc-**59** mit dem Dipyridon-Komplex **206** im Vergleich zum 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110**. Die Ausbeute wurde mit Hilfe der Fluoreszenzintensität bestimmt. In Klammern: Gemessene Fluoreszenzintensität in RFU. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2.

Zeit / min	Ausbeute/%	
	110	206
0	0.0 (650)	0.0 (650)
5	50.7 (35839)	7.8 (6081)
10	68.1 (47883)	11.2 (8433)
15	71.8 (50432)	13.3 (9860)
20	74.2 (52111)	14.4 (10636)
25	74.8 (52494)	15.8 (11623)
30	74.3 (52199)	16.6 (12174)
35	75.1 (52698)	16.5 (12108)
40	75.0 (52654)	17.2 (12562)
45	75.5 (53024)	17.4 (12701)
50	73.3 (51477)	18.0 (13141)
55	74.8 (52545)	18.5 (13478)
60	73.8 (51859)	18.8 (13685)
65	75.3 (52839)	18.8 (13661)
70	75.4 (52935)	18.8 (13696)
57	74.5 (52340)	20.0 (14505)
80	74.1 (52046)	19.2 (13976)

Tabelle D.23. Fortsetzung der Tabelle D.23.

Zeit / min	Ausbeute/%	
	110	206
85	73.5 (51654)	19.5 (14177)
90	74.5 (52331)	19.8 (14410)

Tabelle D.24. Reaktionsgemisch und Messwerte für die Abbildung 3.23. Aktivierung von Alloc-**59** mit dem 5-Methylester-Komplex **177**. Die Ausbeute wurde mit Hilfe der analytischen HPLC bestimmt. In Klammern: Konzentration der Stammlösung. Reaktionsbedingungen: Analog zu Abschnitt 7.2.

Alloc-59	Wasser	KPi	GSH	Alloc-59/ μL	177/ μL	Ausbeute	Zyklen
5 μM	352 μL	400 μL	40 μL	4 (1 mM)	4 (0.2 mM)	45%	2.2
25 μM	336 μL	400 μL	40 μL	20 (1 mM)	4 (0.2 mM)	40%	10.1
50 μM	316 μL	400 μL	40 μL	40 (1 mM)	4 (0.2 mM)	39%	19.3
250 μM	346 μL	400 μL	40 μL	10 (20 mM)	4 (40 μM)	7%	87.1
500 μM	336 μL	400 μL	40 μL	20 (20 mM)	4 (20 μM)	3%	163.9
1000 μM	316 μL	400 μL	40 μL	40 (20 mM)	4 (20 μM)	3%	318.4

Tabelle D.25. Reaktionsgemisch für die Abbildung 3.24. Aktivierung von Alloc-**59** mit dem 5-Methylester-Komplex **177**. In Klammern: Konzentration der Stammlösung. Reaktionsbedingungen: Analog zu Abschnitt 7.2.

177/ μM	Wasser/ μL	KPi/ μL	GSH/ μL	Alloc-59/ μL	177/ μL	Beladung
2.0	316	400	40	40	4 (0.4 mM)	4%
1.0	316	400	40	40	4 (0.2 mM)	2%
0.5	316	400	40	40	4 (0.1 mM)	1%
0.2	316	400	40	40	4 (40 μM)	0.4%
0.1	316	400	40	40	4 (20 μM)	0.2%

Tabelle D.26. Messwerte für die Abbildung 3.24. Aktivierung von Alloc-**59** mit dem 5-Methylester-Komplex **177**. Die Konzentration des Alloc-**59** (c_t) wurde mit Hilfe der Fluoreszenzintensität über das aktivierte Coumarin **59** bestimmt.

5-Methylester-Komplex Konzentration = 2.0 μM			
Zeit / min	Fluoreszenz / RFU	c_t / μM	$\ln c_0/c_t$
0	650	50.0	0.000
0.25	2478	48.7	0.027
0.75	4758	47.0	0.061
1.25	6655	45.7	0.091
1.75	8462	44.4	0.120
5-Methylester-Komplex Konzentration = 1.0 μM			
Zeit / min	Fluoreszenz / RFU	c_t / μM	$\ln c_0/c_t$
0	650	50.0	0.000
0.25	1366	49.5	0.010

Tabelle D.26. Fortsetzung der Tabelle D.26.

Zeit / min	Fluoreszenz / RFU	c_t / μM	$\ln c_0/c_t$
0.75	2382	48.8	0.025
1.25	3379	48.0	0.040
1.75	4232	47.4	0.053

5-Methylester-Komplex Konzentration = 0.5 μM			
Zeit / min	Fluoreszenz / RFU	c_t / μM	$\ln c_0/c_t$
0	650	50.0	0.000
0.25	1016	49.7	0.005
0.75	1563	49.3	0.013
1.25	2018	49.0	0.020
1.75	2499	48.7	0.027

5-Methylester-Komplex Konzentration = 0.2 μM			
Zeit / min	Fluoreszenz / RFU	c_t / μM	$\ln c_0/c_t$
0	650	50.0	0.000
0.25	806	49.9	0.002
0.75	1040	49.7	0.006
1.25	1216	49.6	0.008
1.75	1403	49.5	0.011

5-Methylester-Komplex Konzentration = 0.1 μM			
Zeit / min	Fluoreszenz / RFU	c_t / μM	$\ln c_0/c_t$
0	650	50.0	0.000
0.25	748	49.9	0.001
0.75	851	49.9	0.003
1.25	933	49.8	0.004
1.75	998	49.7	0.005

Tabelle D.27. Messwerte für die Abbildung 3.25. Aktivierung von Alloc-**226** mit dem 5-Methylester-Komplex **177** in HeLa-Zellkulturen im Vergleich zum Dimethylamino-Komplex **68** und zum 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110**. Die Zellüberlebensrate wurde mit Hilfe der MTT-Methode bestimmt. In Klammern: Standardabweichung. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.3.

Konzentration / μM	Überlebensrate / %				
	226 (Positiv)	Alloc-226 (Negativ)	Alloc-226 + Komplex 68	110	177
0.2	107 (7)	91 (7)	94 (14)	84 (6)	90 (8)
0.4	119 (12)	98 (2)	97 (9)	91 (0)	88 (7)
1.0	98 (8)	92 (1)	96 (7)	98 (2)	83 (9)
2.0	28 (2)	93 (1)	95 (19)	96 (3)	53 (7)
4.0	18 (1)	102 (3)	100 (12)	99 (5)	24 (2)
10	13 (2)	105 (5)	112 (6)	36 (16)	25 (4)
20	14 (2)	106 (1)	33 (6)	18 (2)	31 (1)
40	15 (2)	101 (3)	26 (6)	22 (9)	30 (3)

Tabelle D.28. Messwerte für die Abbildung 4.1. Aktivierung von Alloc-**59** mit dem Biotin-Komplex **227** unter Zugabe von Streptavidin und Biotin im Vergleich zum 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110**. Die Ausbeute wurde mit Hilfe der Fluoreszenzintensität bestimmt. In Klammern: Gemessene Fluoreszenzintensität in RFU. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2.

Zeit / min	Ausbeute/%			
	110	227	227+Strep.	227+Strep.+Biotin
0	0.0 (650)	0.0 (650)	0.0 (650)	0.0 (650)
5	50.7 (35839)	34.4 (24538)	24.8 (17832)	31.5 (22512)
10	68.1 (47883)	48.8 (34489)	31.0 (22141)	41.6 (29474)
15	71.8 (50432)	54.9 (38705)	33.8 (24114)	44.8 (31706)
20	74.2 (52111)	59.1 (41602)	35.3 (25161)	45.3 (32061)
25	74.8 (52494)	61.0 (42968)	35.5 (25279)	46.7 (33053)
30	74.3 (52199)	62.5 (43998)	35.6 (25370)	46.3 (32783)
35	75.1 (52698)	62.0 (43632)	35.4 (25229)	47.6 (33652)
40	75.0 (52654)	62.0 (43659)	35.2 (25029)	47.5 (33569)
45	75.5 (53024)	62.0 (43625)	35.1 (24962)	46.9 (33186)
50	73.3 (51477)	62.3 (43874)	35.0 (24906)	45.9 (32515)
55	74.8 (52545)	62.8 (44201)	35.6 (25320)	46.4 (32794)
60	73.8 (51859)	61.9 (43607)	35.2 (25038)	46.7 (33017)
65	75.3 (52839)	60.7 (42717)	35.7 (25427)	47.7 (33722)
70	75.4 (52935)	61.7 (43427)	34.4 (24533)	47.3 (33456)
75	74.5 (52340)	61.7 (43442)	36.2 (25745)	45.9 (32497)
80	74.1 (52046)	62.0 (43666)	35.1 (24966)	46.4 (32800)
85	73.5 (51654)	61.3 (43184)	33.7 (24041)	45.3 (32035)
90	74.5 (52331)	62.4 (43936)	34.1 (24327)	46.0 (32569)

Tabelle D.29. Messwerte für die Abbildung 4.2. Aktivierung von Alloc-**226** mit dem Biotin-Komplex **227** in HeLa-Zellkulturen im Vergleich zum 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110**. Die Zellüberlebensrate wurde mit Hilfe der MTT-Methode bestimmt. In Klammern: Standardabweichung. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.3.

Konzentration / μM	Überlebensrate / %		
	226 (Positiv)	Alloc-226 + Komplex 110	227
0.2	107 (7)	84 (6)	104 (13)
0.4	119 (12)	91 (0)	110 (4)
1.0	98 (8)	98 (2)	117 (19)
2.0	28 (2)	96 (3)	113 (21)
4.0	18 (1)	99 (5)	131 (22)
10	13 (2)	36 (16)	70 (8)
20	14 (2)	18 (2)	25 (4)
40	15 (2)	22 (9)	19 (3)

Tabelle D.30. Messwerte für die Abbildung 4.3. Aktivierung von Alloc-**59** mit dem Cholesterol-Komplex **228** im Vergleich zum 5-Methylester-Komplex **177**. Die Ausbeute wurde mit Hilfe der Fluoreszenzintensität bestimmt. In Klammern: Gemessene Fluoreszenzintensität in RFU. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2.

Zeit / min	Ausbeute/%	
	177	228
0	0.0 (650)	0.0 (650)
5	45.3 (32059)	5.9 (4752)
10	65.8 (46302)	8.2 (6352)
15	77.7 (54558)	9.3 (7073)
20	83.9 (58866)	10.0 (7554)
25	86.4 (60599)	10.9 (8183)
30	88.7 (62183)	10.8 (8155)
35	92.3 (64630)	11.2 (8391)
40	89.2 (62535)	11.5 (8625)
45	89.8 (62923)	11.4 (8527)
50	90.5 (63394)	11.5 (8643)
55	91.0 (63739)	11.4 (8533)
60	90.3 (63294)	11.6 (8689)
65	91.7 (64219)	11.8 (8821)
70	90.0 (63095)	11.7 (8798)
57	92.3 (64682)	11.8 (8862)
80	89.9 (63005)	11.5 (8630)
85	89.9 (63022)	11.7 (8765)
90	90.3 (63274)	11.3 (8512)

Tabelle D.31. Messwerte für die Abbildung 4.4. Aktivierung von Alloc-**226** mit dem Cholesterol-Komplex **228** in HeLa Zellkulturen im Vergleich zum 5-Methylester-Komplex **177**. Die Zellüberlebensrate wurde mit Hilfe der MTT-Methode bestimmt. In Klammern: Standardabweichung. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.3.

Konzentration / μM	Überlebensrate / %		
	226 (Positiv)	Alloc-226 + Komplex 177	228
0.2	107 (7)	90 (8)	107 (4)
0.4	119 (12)	88 (7)	105 (5)
1.0	98 (8)	83 (9)	104 (15)
2.0	28 (2)	53 (7)	110 (2)
4.0	18 (1)	24 (2)	122 (4)
10	13 (2)	25 (4)	54 (13)
20	14 (2)	31 (1)	21 (2)
40	15 (2)	30 (3)	16 (5)

Tabelle D.32. Messwerte für die Abbildung 4.5. Aktivierung von Alloc-**59** mit dem PEG-Komplex **231** im Vergleich zum 5-Methylester-Komplex **177**. Die Ausbeute wurde mit Hilfe der Fluoreszenzintensität bestimmt. In Klammern: Gemessene Fluoreszenzintensität in RFU. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2.

Zeit / min	Ausbeute/%	
	177	231
0	0.0 (650)	0.0 (650)
5	45.3 (32059)	32.1 (22934)
10	65.8 (46302)	50.3 (35533)

Tabelle D.32. Fortsetzung der Tabelle D.32.

Zeit / min	Ausbeute/%	
	177	231
15	77.7 (54558)	58.8 (41414)
20	83.9 (58866)	61.9 (43584)
25	86.4 (60599)	65.5 (46042)
30	88.7 (62183)	66.7 (46899)
35	92.3 (64630)	68.0 (47806)
40	89.2 (62535)	67.4 (47414)
45	89.8 (62923)	68.1 (47856)
50	90.5 (63394)	68.9 (48441)
55	91.0 (63739)	68.8 (48334)
60	90.3 (63294)	68.8 (48396)
65	91.7 (64219)	67.8 (47702)
70	90.0 (63095)	68.1 (47901)
57	92.3 (64682)	69.3 (48698)
80	89.9 (63005)	69.5 (48839)
85	89.9 (63022)	69.2 (48612)
90	90.3 (63274)	70.4 (49445)

Tabelle D.33. Messwerte für die Abbildung 4.6. Aktivierung von Alloc-**226** mit dem PEG-Komplex **231** in HeLa Zellkulturen im Vergleich zum 5-Methylester-Komplex **177**. Die Zellüberlebensrate wurde mit Hilfe der MTT-Methode bestimmt. In Klammern: Standardabweichung. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.3.

Konzentration / μM	Überlebensrate / %		
	226	Alloc-226 + Komplex	
	(Positiv)	177	231
0.2	107 (7)	90 (8)	103 (7)
0.4	119 (12)	88 (7)	112 (8)
1.0	98 (8)	83 (9)	118 (9)
2.0	28 (2)	53 (7)	101 (3)
4.0	18 (1)	24 (2)	18 (2)
10	13 (2)	25 (4)	17 (4)
20	14 (2)	31 (1)	17 (3)
40	15 (2)	30 (3)	15 (2)

Tabelle D.34. Messwerte für die Abbildung 5.1. Aktivierung von Alloc-**59** mit den Komplexen **247**, **248**, **249** und **250** im Vergleich zum 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110**. Die Ausbeute wurde mit Hilfe der Fluoreszenzintensität bestimmt. In Klammern: Gemessene Fluoreszenzintensität in RFU. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2.

Zeit / min	Ausbeute/%				
	110	247	248	249	250
0	0.0 (650)	0.0 (650)	0.0 (650)	0.0 (650)	0.0 (650)
5	50.7 (35839)	47.6 (33646)	7.5 (5848)	27.4 (19624)	36.2 (25720)
10	68.1 (47883)	59.9 (42174)	9.4 (7155)	37.9 (26924)	49.5 (34989)
15	71.8 (50432)	63.4 (44631)	11.0 (8274)	44.8 (31743)	57.1 (40234)
20	74.2 (52111)	63.4 (44642)	11.8 (8807)	47.4 (33517)	61.2 (43088)

Tabelle D.34. Fortsetzung der Tabelle D.34.

Zeit / min	Ausbeute/%				
	110	247	248	249	250
25	74.8 (52494)	65.1 (45792)	11.8 (8821)	47.3 (33484)	63.1 (44388)
30	74.3 (52199)	64.8 (45585)	12.1 (9072)	49.7 (35109)	63.5 (44670)
35	75.1 (52698)	64.9 (45656)	12.4 (9261)	50.0 (35302)	63.7 (44837)
40	75.0 (52654)	65.6 (46132)	12.5 (9312)	48.7 (34397)	63.7 (44801)
45	75.5 (53024)	64.6 (45475)	12.3 (9185)	50.4 (35595)	65.0 (45697)
50	73.3 (51477)	64.2 (45157)	12.4 (9265)	49.4 (34908)	63.8 (44901)
55	74.8 (52545)	64.7 (45493)	12.6 (9382)	49.0 (34617)	63.2 (44462)
60	73.8 (51859)	63.9 (44970)	12.5 (9335)	50.0 (35336)	62.5 (43989)
65	75.3 (52839)	63.8 (44927)	12.7 (9489)	49.3 (34867)	63.4 (44601)
70	75.4 (52935)	64.7 (45514)	12.5 (9309)	48.9 (34537)	62.7 (44153)
57	74.5 (52340)	64.4 (45305)	13.0 (9640)	49.5 (34983)	60.9 (42850)
80	74.1 (52046)	63.8 (44892)	13.0 (9695)	49.7 (35102)	61.9 (43548)
85	73.5 (51654)	63.0 (44347)	13.0 (9637)	48.4 (34224)	61.7 (43461)
90	74.5 (52331)	63.4 (44621)	12.9 (9587)	48.9 (34549)	62.0 (43681)

Tabelle D.35. Messwerte für die Abbildung 5.3. Aktivierung von Alloc-**59** mit dem bereits aktivierten Komplex **269** in einer Dunkelreaktion im Vergleich zum inaktiven Präkatalysator **268** und dem 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110**. Die Ausbeute wurde mit Hilfe der Fluoreszenzintensität bestimmt. In Klammern: Gemessene Fluoreszenzintensität in RFU. Reaktionsbedingungen: Abschnitt 7.2.

Zeit / min	Ausbeute/%		
	110	268	269
0	0.0 (650)	0.0 (830)	0.0 (830)
5	50.7 (35839)	0.0 (821)	2.1 (2317)
10	68.1 (47883)	0.1 (885)	4.0 (3591)
15	71.8 (50432)	0.1 (873)	5.6 (4713)
20	74.2 (52111)	0.1 (868)	6.6 (5378)
25	74.8 (52494)	0.0 (819)	6.6 (5405)
30	74.3 (52199)	0.1 (892)	7.1 (5724)
35	75.1 (52698)	0.0 (807)	7.2 (5803)
40	75.0 (52654)	0.1 (883)	7.2 (5789)
45	75.5 (53024)	0.0 (807)	7.4 (5985)
50	73.3 (51477)	−0.1 (794)	7.6 (6113)
55	74.8 (52545)	−0.1 (732)	7.7 (6173)
60	73.8 (51859)	0.0 (836)	7.4 (5989)
65	75.3 (52839)	−0.1 (768)	7.6 (6098)

Tabelle D.36. Messwerte für die Abbildung 5.6A. Aktivierung von Alloc-**59** mit dem protonenaktivierbaren Komplex **279** im Vergleich zum 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110** bei verschiedenen pH-Werten. Die Ausbeute wurde mit Hilfe der Fluoreszenzintensität bestimmt. In Klammern: Gemessene Fluoreszenzintensität in RFU. Reaktionsbedingungen: Analog zu Abschnitt 7.2. Das Reaktionsgemisch wurde vor Katalysatorzugabe auf den jeweiligen pH-Wert eingestellt.

pH-Wert	absolute Ausbeute/%		relative Ausbeute/%	
	110	279	110	279
5.1	51.2 (45930)	7.2 (7165)	1.00	1.00
6	50.1 (44154)	6.0 (6038)	0.98	0.83
7.1	53.3 (45688)	5.2 (5175)	1.04	0.72
7.9	46.9 (39960)	3.6 (3764)	0.92	0.50
9	41.1 (35134)	2.4 (2774)	0.80	0.33

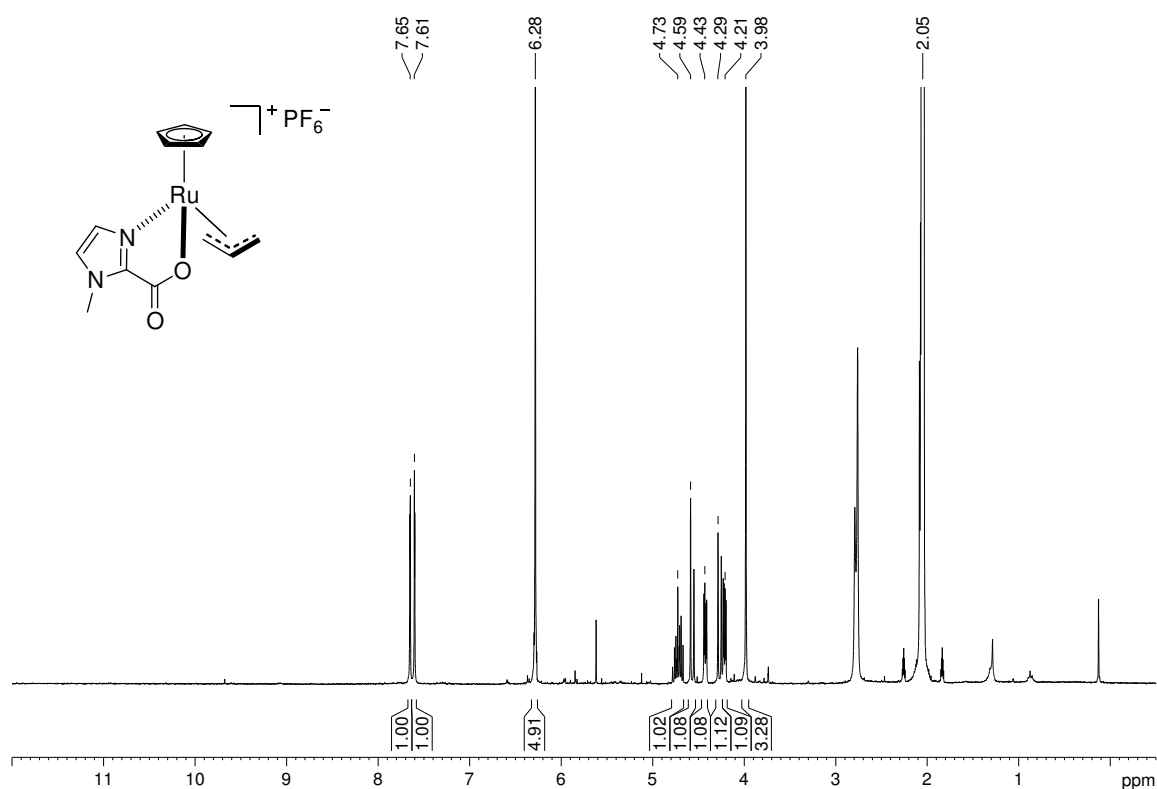
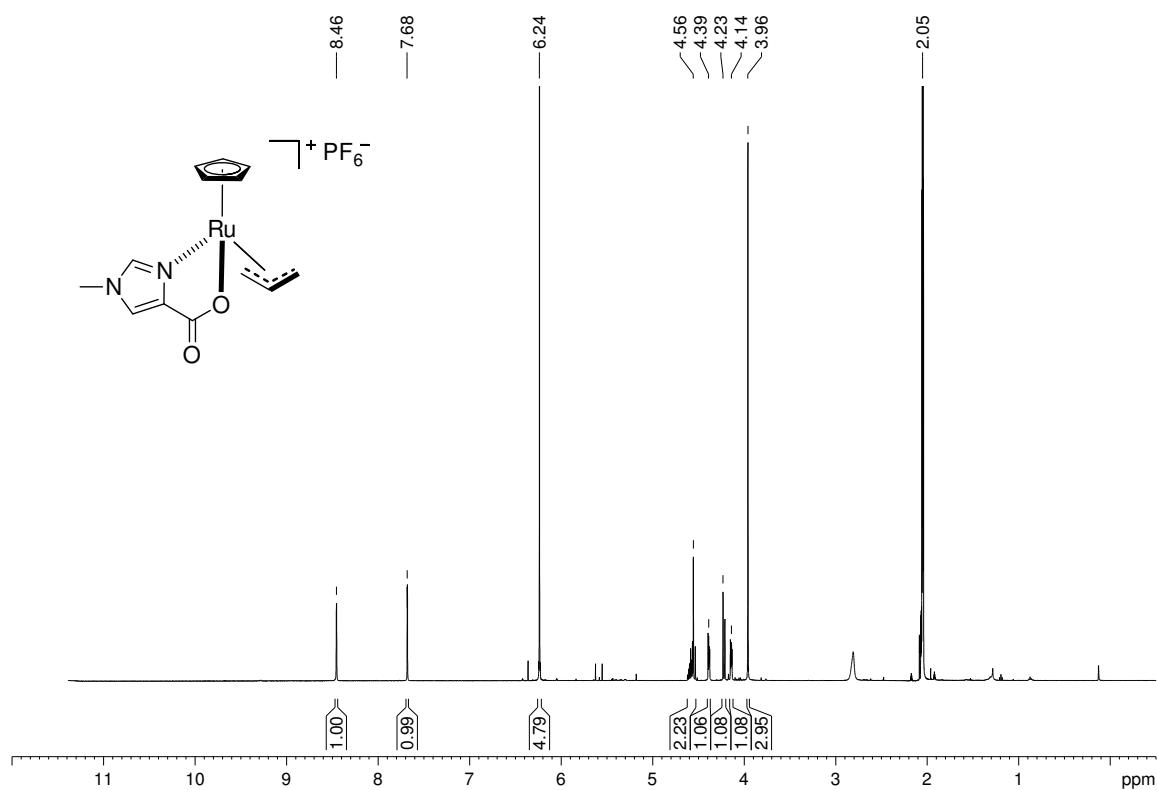
Tabelle D.37. Messwerte für die Abbildung 5.6B. Aktivierung von Alloc-**59** mit dem protonenaktivierbaren Komplex **279** im Vergleich zum 8-Hydroxychinolinat-Komplex **110** bei pH 5. Die Ausbeute wurde mit Hilfe der Fluoreszenzintensität bestimmt. In Klammern: Gemessene Fluoreszenzintensität in RFU. Reaktionsbedingungen: Analog zu Abschnitt 7.2. Das Reaktionsgemisch wurde vor Katalysatorzugabe auf den pH-Wert 5 eingestellt.

Zeit / min	Ausbeute/%	
	110	279
0	0.0 (830)	0.0 (830)
5	27.0 (24372)	3.5 (3908)
10	39.8 (35492)	4.9 (5136)
15	45.3 (40325)	6.2 (6225)
20	49.8 (44271)	6.7 (6682)
25	51.7 (45920)	7.1 (6982)
30	50.6 (44908)	7.5 (7342)
35	51.9 (46104)	7.7 (7538)
40	52.9 (46893)	7.8 (7598)
45	52.7 (46717)	8.0 (7805)
50	52.0 (46107)	7.9 (7675)
55	52.7 (46786)	8.1 (7879)
60	52.0 (46174)	7.9 (7714)
65	51.9 (46022)	8.2 (7956)
70	52.1 (46247)	8.1 (7855)
75	51.1 (45320)	8.0 (7836)
80	51.5 (45688)	7.8 (7667)
85	51.3 (45509)	8.0 (7764)
90	51.8 (45930)	8.0 (7821)

D.3. Messwerte für die gezeigten Tabellen

Tabelle D.38. Messwerte für die Reaktionsendpunkte aus Kapitel 3–5. Aktivierung von Alloc-**59** mit den Ruthenium-Komplexen. Die Ausbeute wurde mit Hilfe der analytischen HPLC bestimmt. Reaktionsbedingungen: Siehe Abschnitt 7.2.

Komplex	Beladung	Umsatz	Integral _{10.4min} /mAU	Ausbeute	Integral _{8.6min} /mAU
52	10%	2%	440	1%	10
60	10%	10%	405	12%	88
60	2%	3%	435	3%	22
67	10%	24%	343	23%	171
67	2%	8%	415	8%	57
68	10%	33%	302	30%	224
68	2%	19%	364	19%	141
72	10%	9%	410	7%	53
73	10%	6%	423	9%	65
78	10%	0%	453	1%	7
80	10%	0%	452	%	2
81	10%	1%	446	1%	9
82	10%	0%	449	1%	9
83	10%	4%	430	2%	18
84	10%	0%	475	1%	10
85	10%	2%	441	2%	15
101	10%	2%	439	2%	17
110	10%	56%	197	56%	411
110	2%	22%	350	21%	156
121	10%	20%	358	19%	142
122	10%	0%	455	1%	7
123	10%	12%	398	9%	64
128	10%	10%	403	11%	81
129	10%	1%	447	1%	6
133	10%	30%	439	29%	216
134	10%	37%	284	38%	281
153	10%	21%	356	20%	147
154	10%	37%	281	35%	246
155	10%	49%	231	45%	330
156	10%	28%	322	27%	195
170	10%	26%	334	25%	182
171	10%	72%	128	69%	509
176	10%	75%	113	75%	550
176	2%	36%	290	34%	250
177	10%	92%	38	89%	656
177	2%	42%	261	40%	297
178	10%	66%	152	67%	489
178	2%	21%	357	20%	144
197	10%	74%	118	73%	540
197	2%	22%	350	19%	136
198	10%	76%	107	75%	548
198	2%	34%	298	33%	246
227	10%	59%	185	55%	406
228	10%	26%	335	23%	167
231	10%	69%	138	68%	497
247	10%	54%	207	52%	379
248	10%	16%	379	14%	100
249	10%	60%	181	56%	412
250	10%	58%	190	53%	392

D.4. ^1H -NMR-Spektren wichtiger VerbindungenAbbildung D.4. ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz) von **72** in Aceton-D_6 .Abbildung D.5. ^1H -NMR-Spektrum (500 MHz) von **73** in Aceton-D_6 .

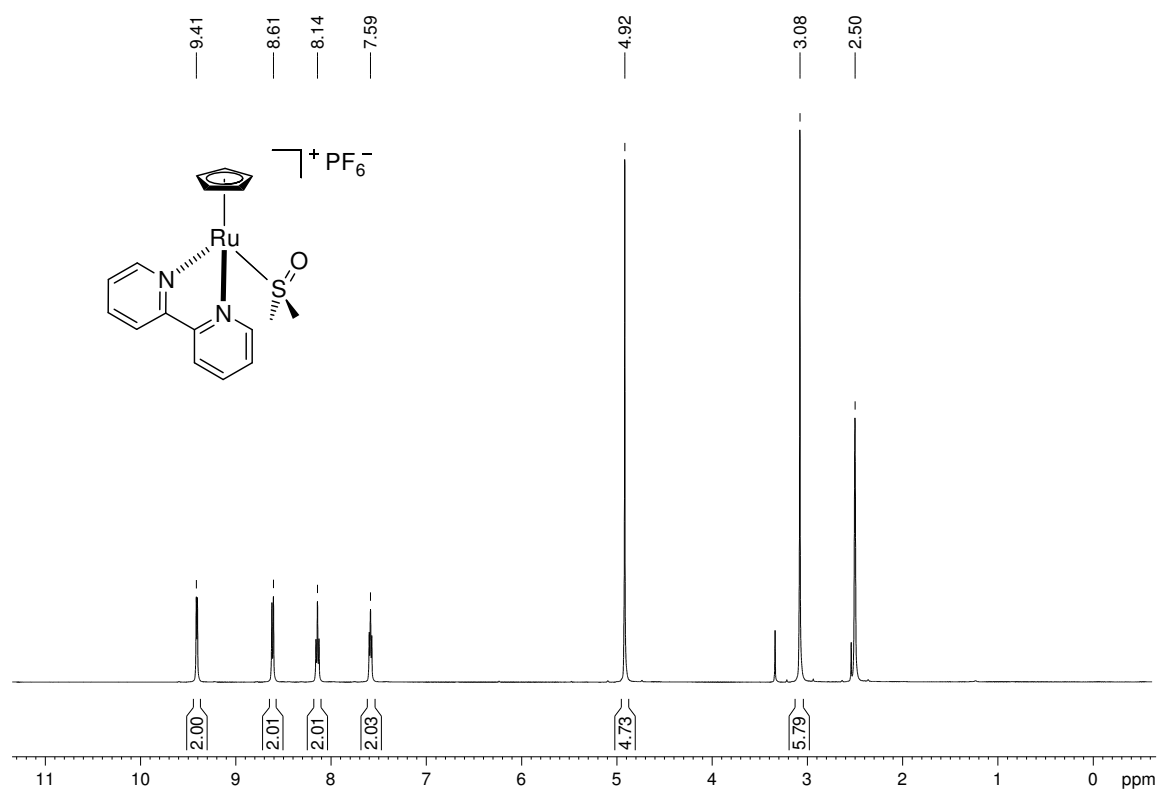


Abbildung D.6. ^1H -NMR-Spektrum (500 MHz) von **78** in $\text{DMSO}-\text{D}_6$.

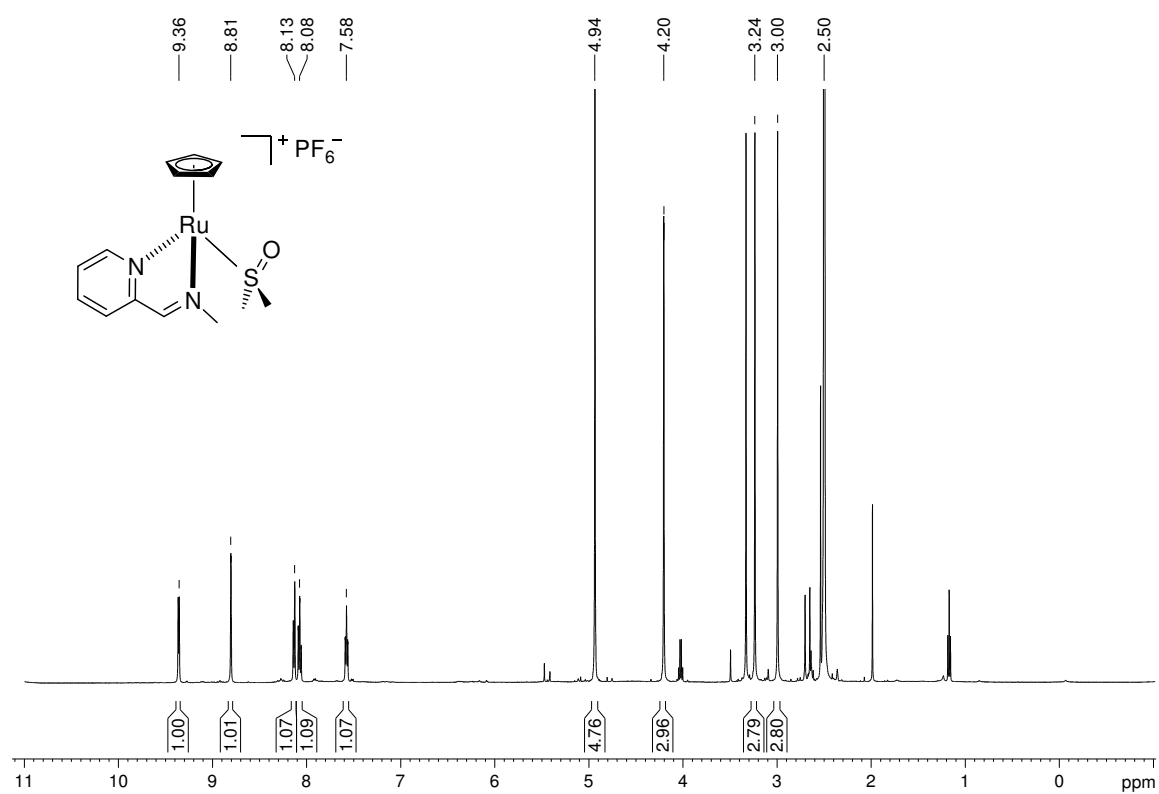
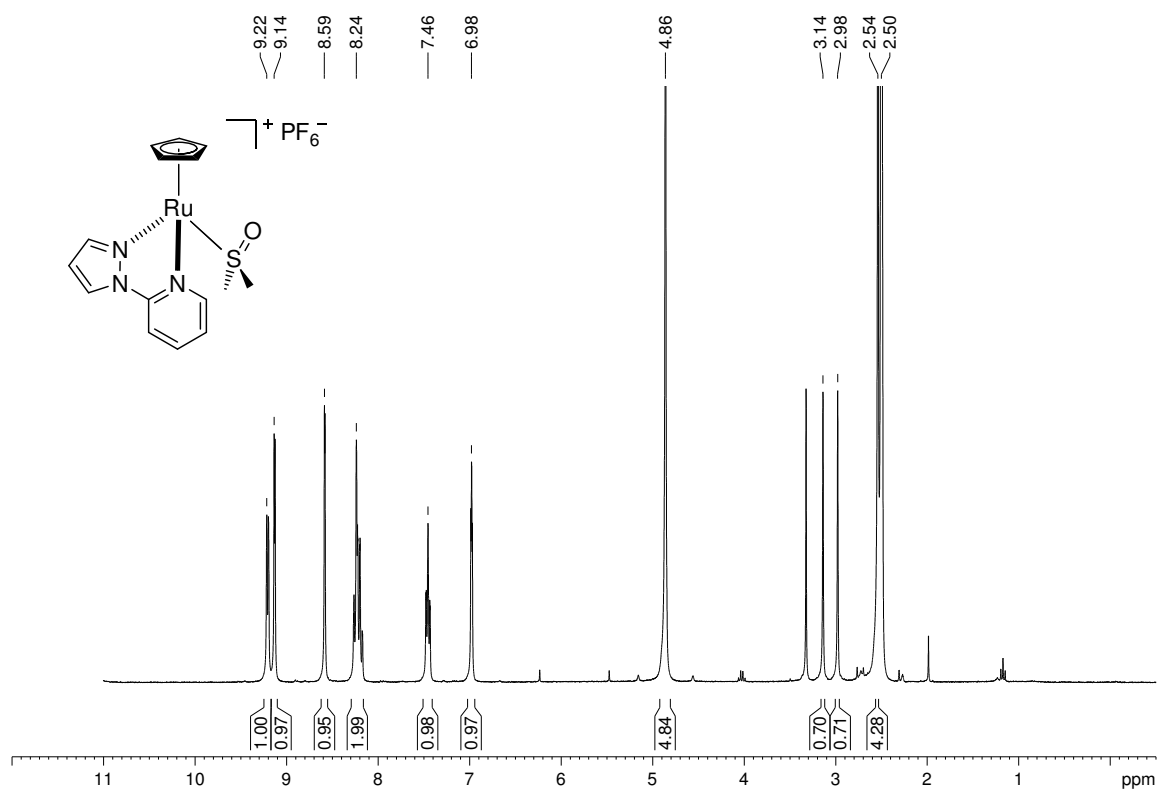
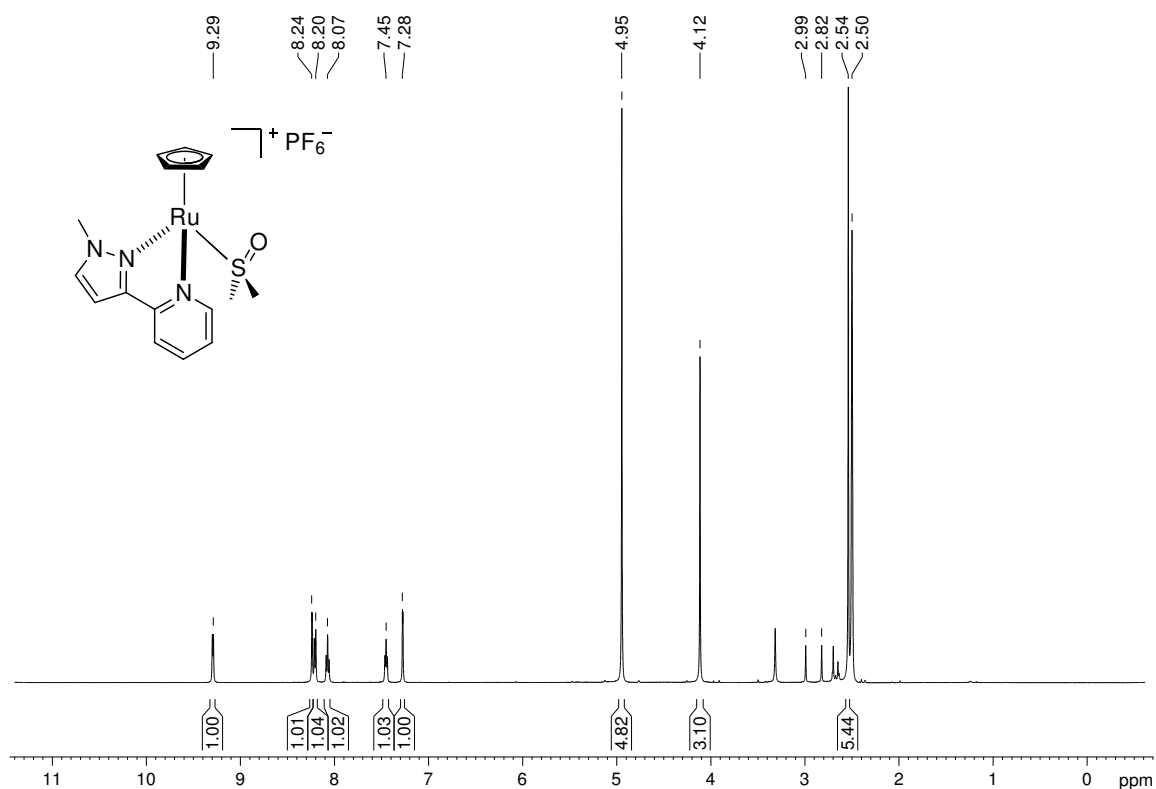


Abbildung D.7. ^1H -NMR-Spektrum (500 MHz) von **80** in $\text{DMSO}-\text{D}_6$.

Abbildung D.8. ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz) von **81** in DMSO-D₆.Abbildung D.9. ¹H-NMR-Spektrum (500 MHz) von **82** in DMSO-D₆.

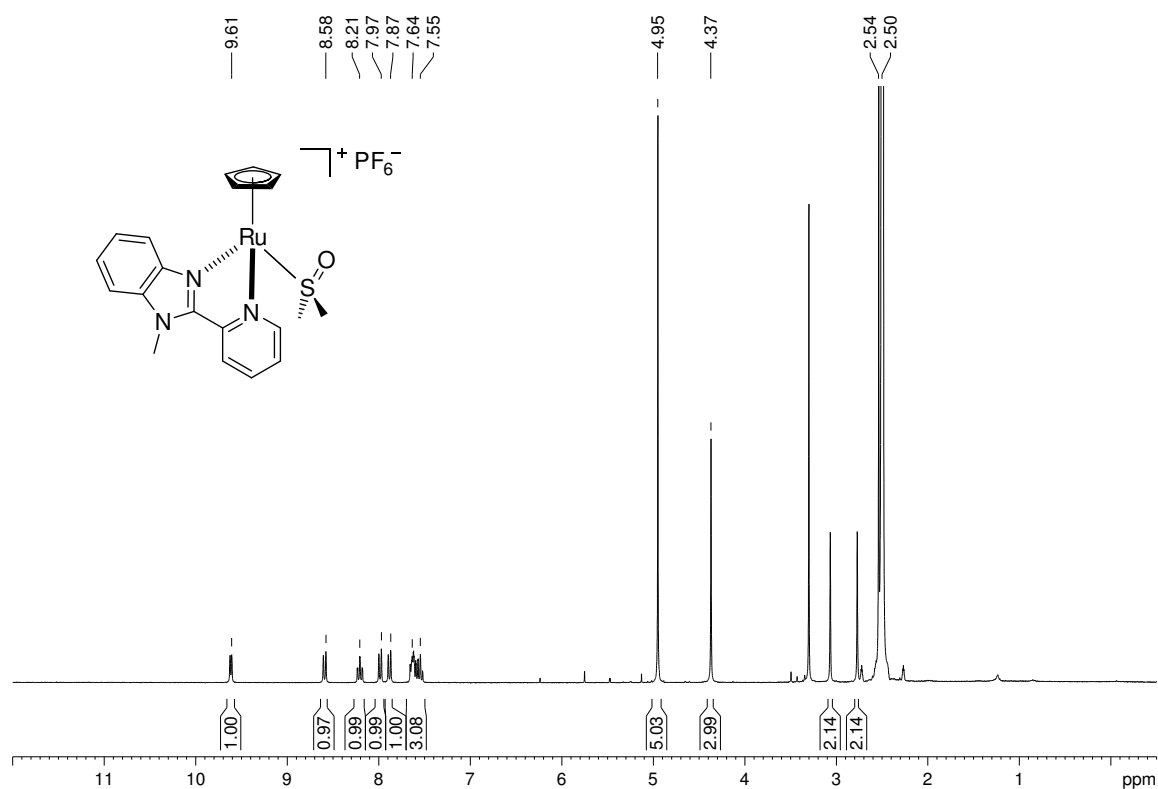


Abbildung D.10. ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz) von **83** in DMSO-D_6 .

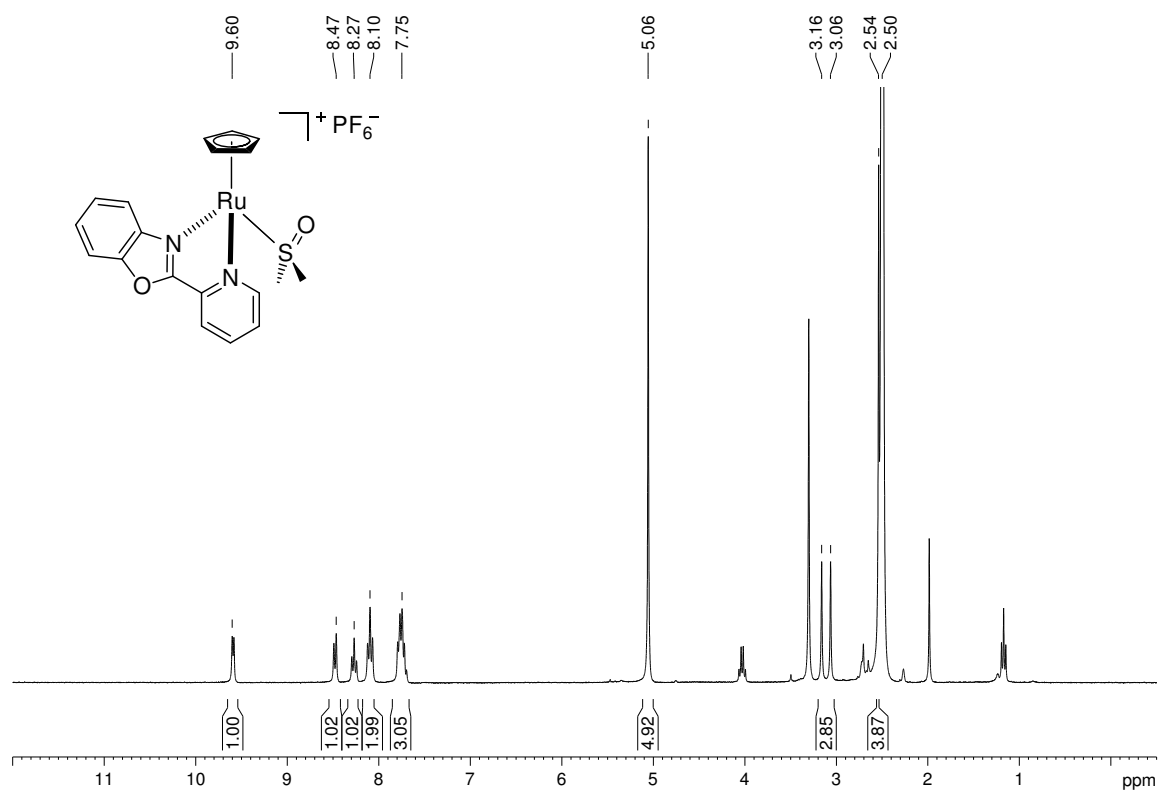
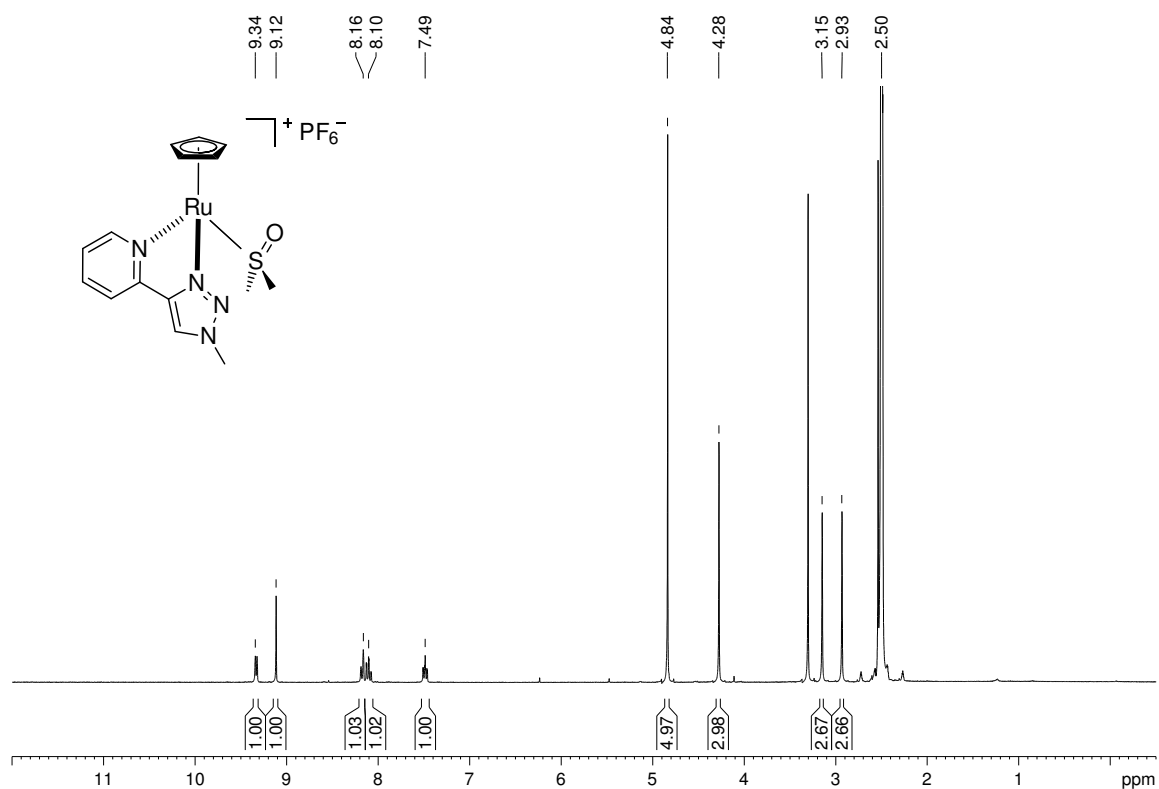
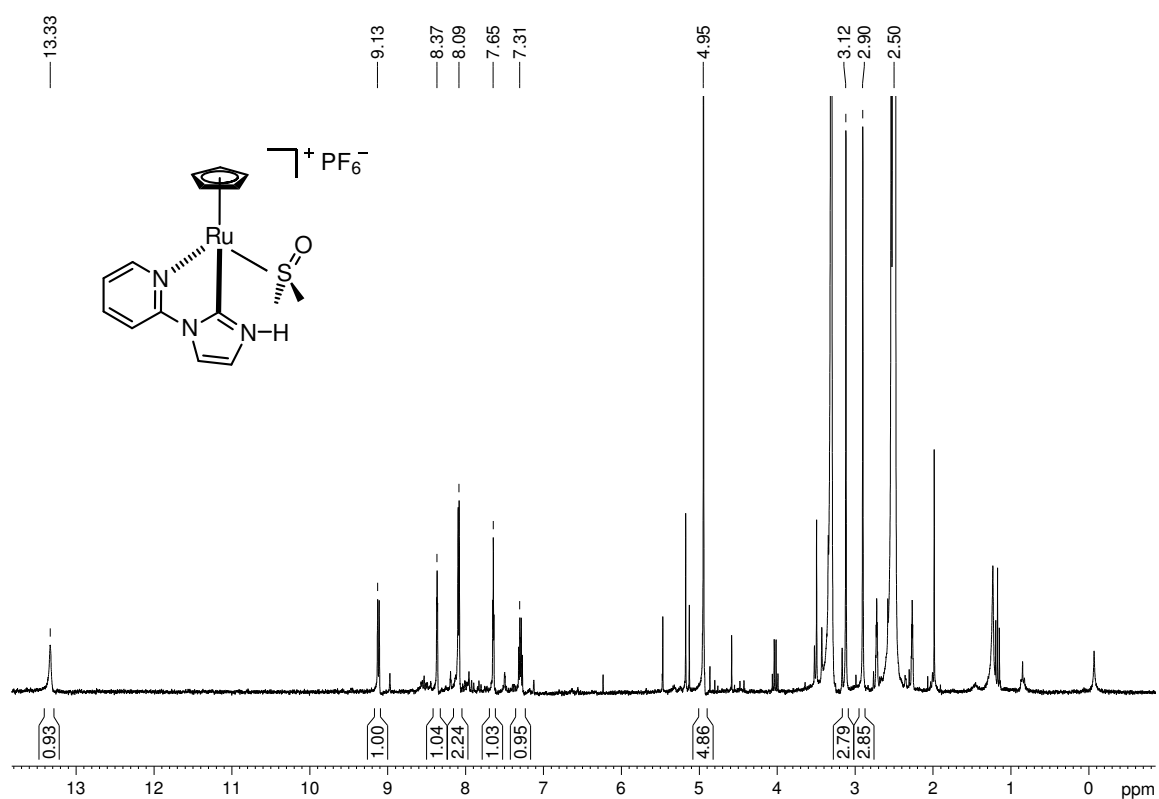


Abbildung D.11. ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz) von **84** in DMSO-D_6 .

Abbildung D.12. ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz) von **85** in DMSO-D_6 .Abbildung D.13. ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz) von **101** in DMSO-D_6 .

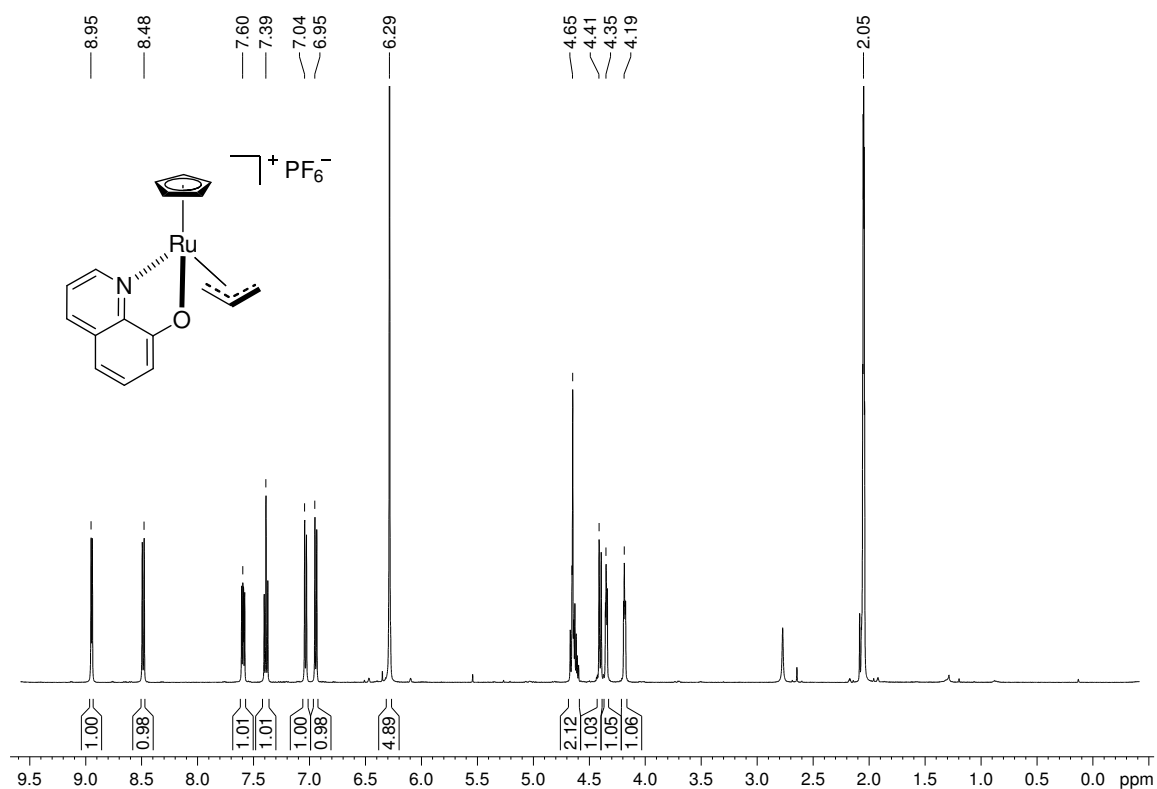


Abbildung D.14. ^1H -NMR-Spektrum (500 MHz) von **110** in Aceton- D_6 .

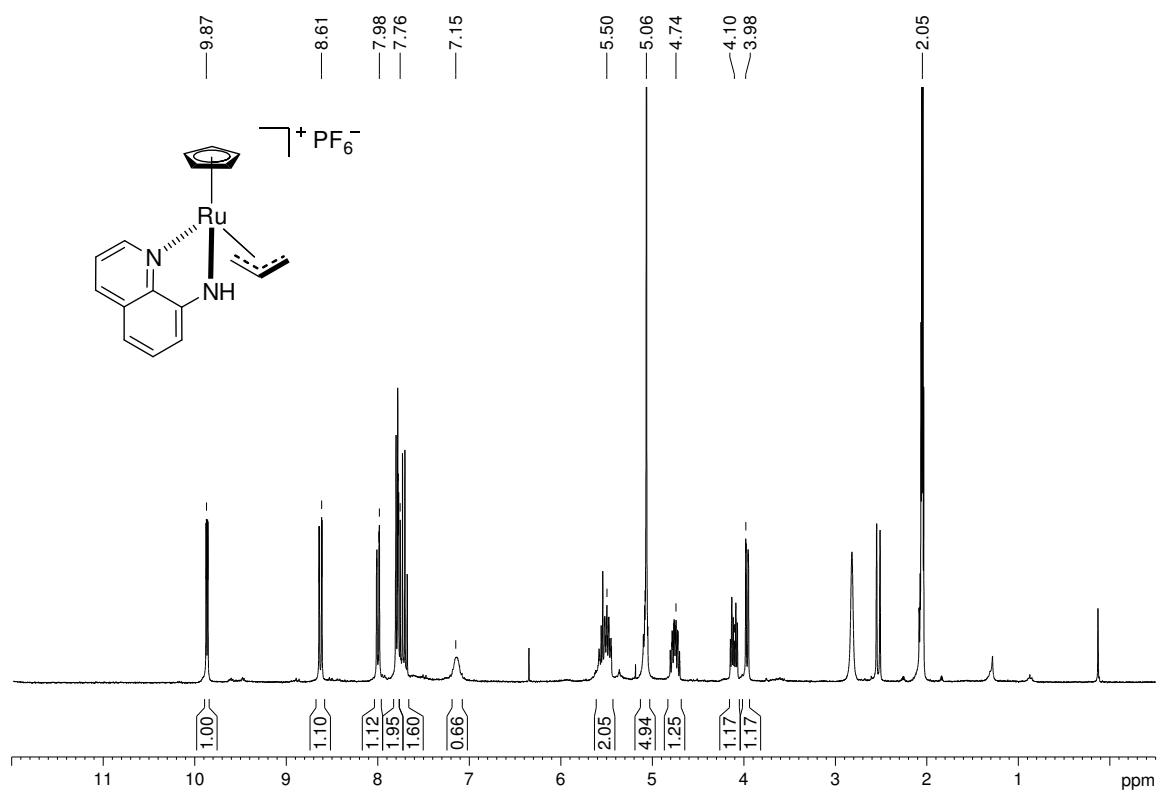
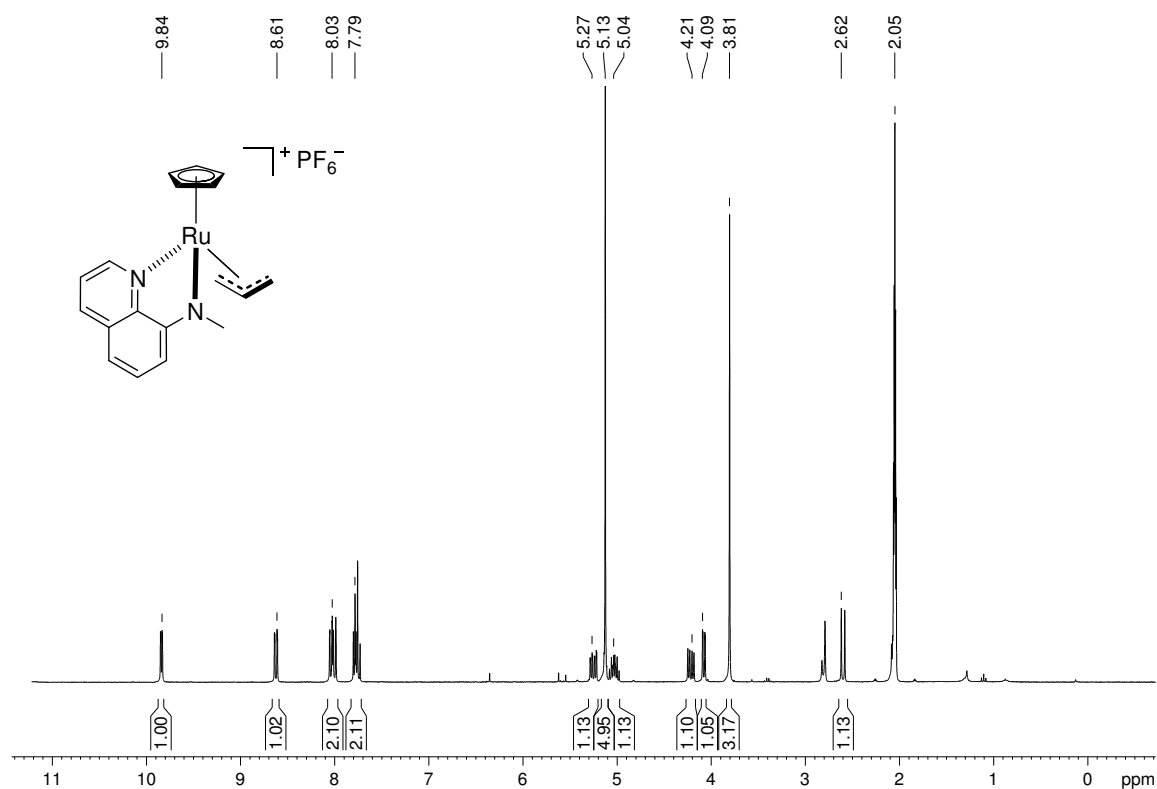
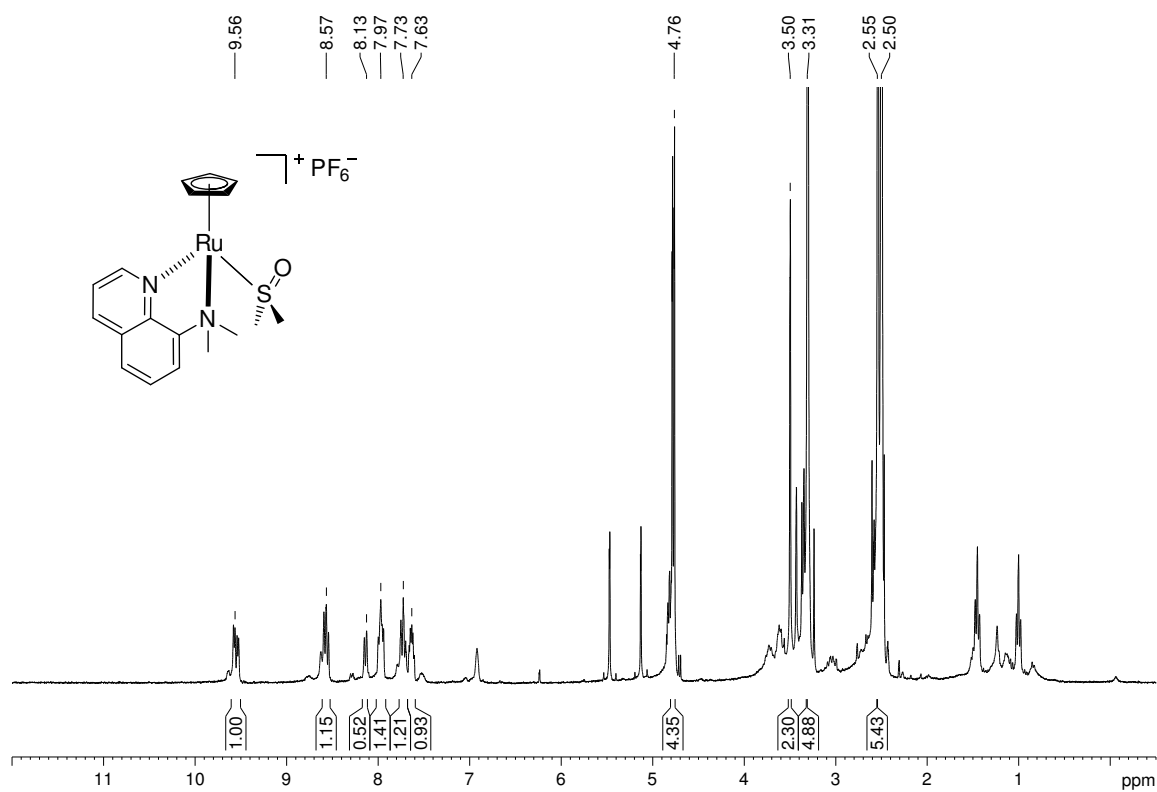


Abbildung D.15. ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz) von **121** in Aceton- D_6 .

Abbildung D.16. ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz) von **122** in Aceton-D_6 .Abbildung D.17. ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz) von **123** in DMSO-D_6 .

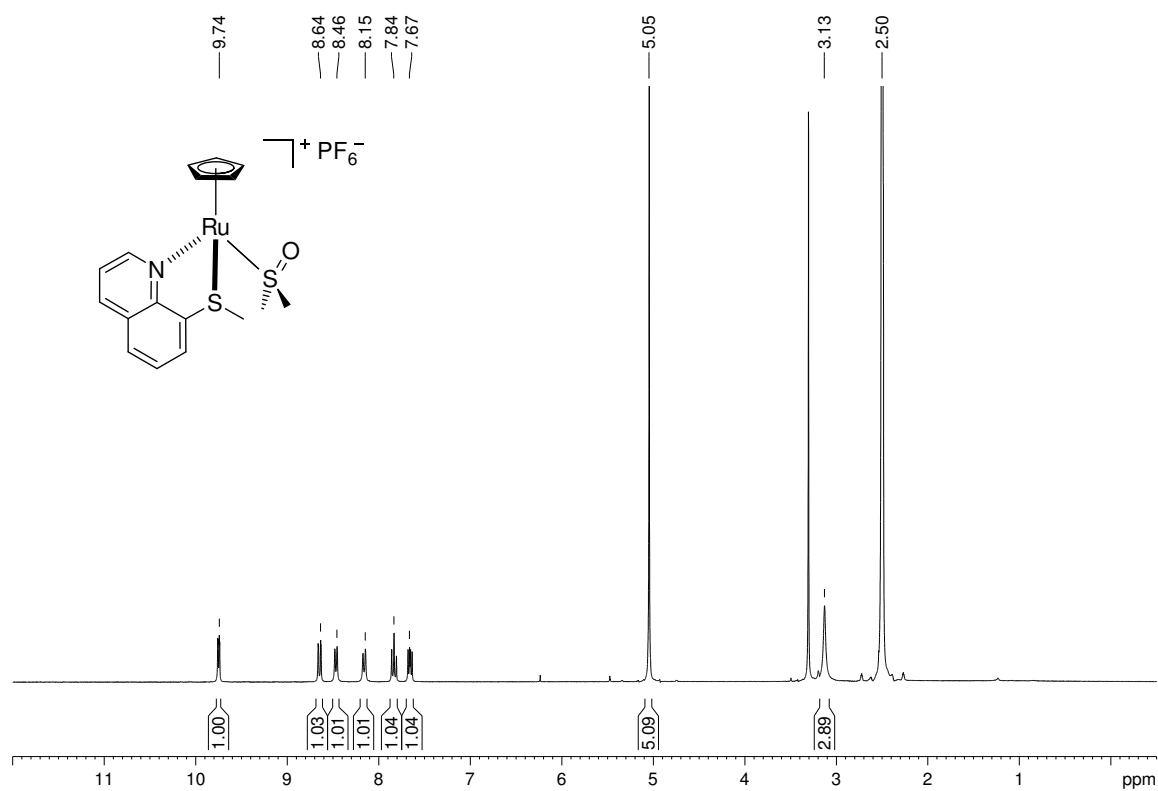


Abbildung D.18. ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz) von **128** in DMSO-D₆.

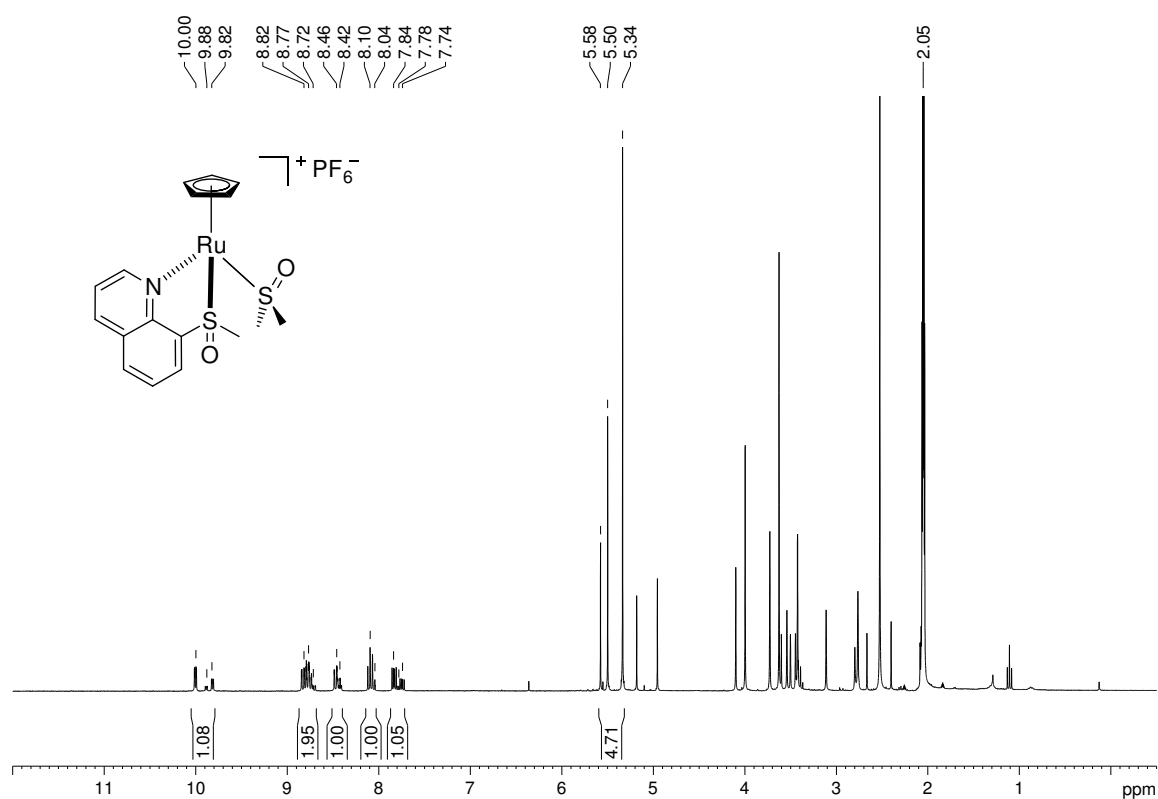
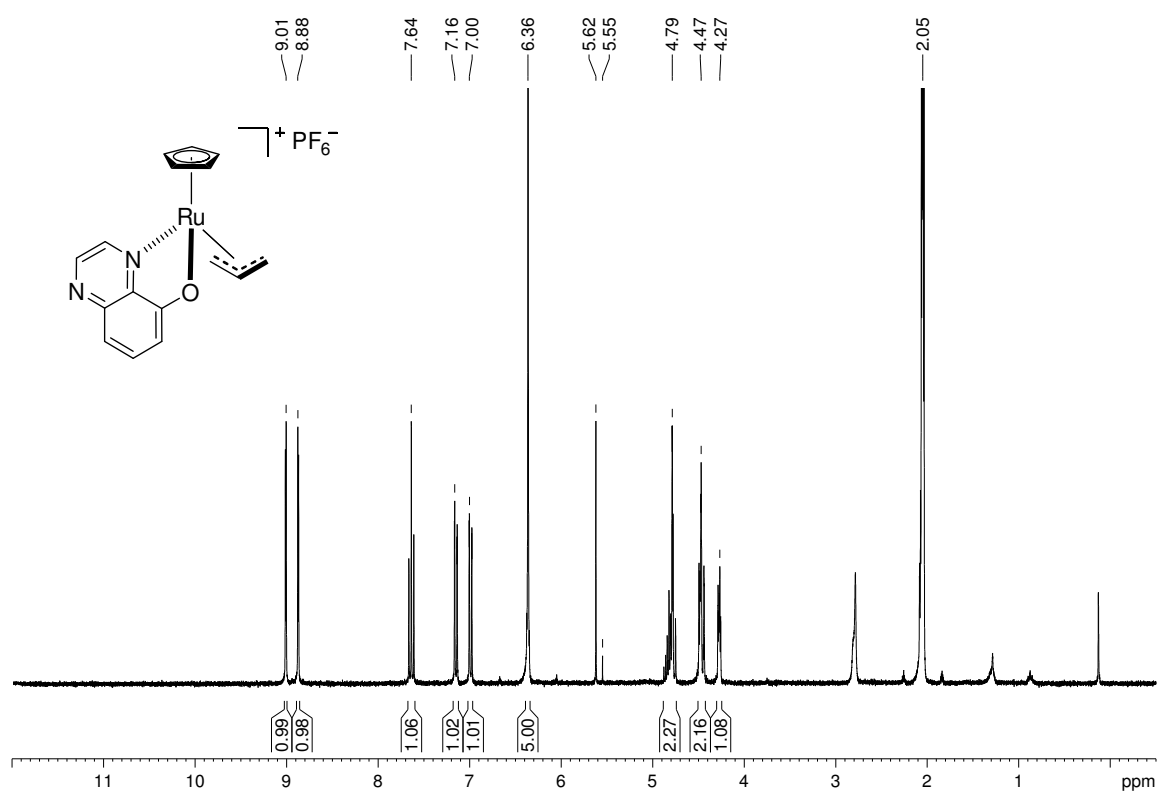
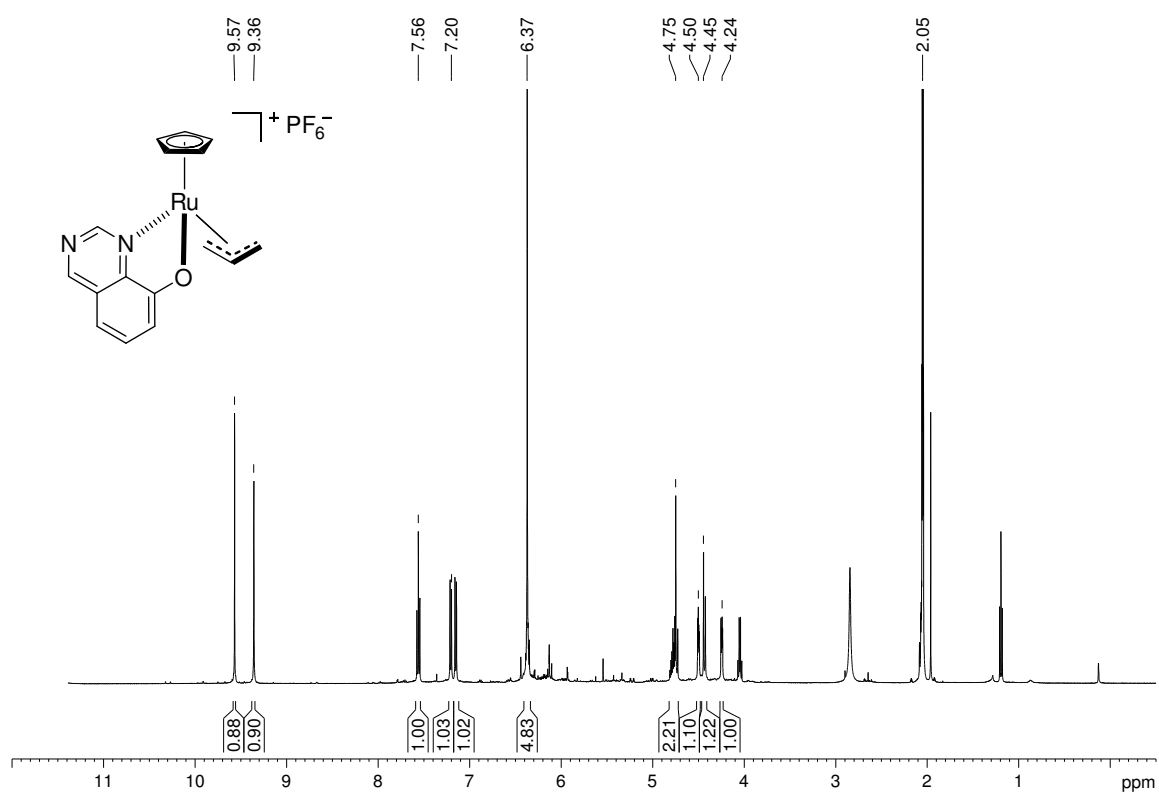


Abbildung D.19. ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz) von **129** in Aceton-D₆.

Abbildung D.20. ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz) von **133** in Aceton-D_6 .Abbildung D.21. ^1H -NMR-Spektrum (500 MHz) von **134** in Aceton-D_6 .

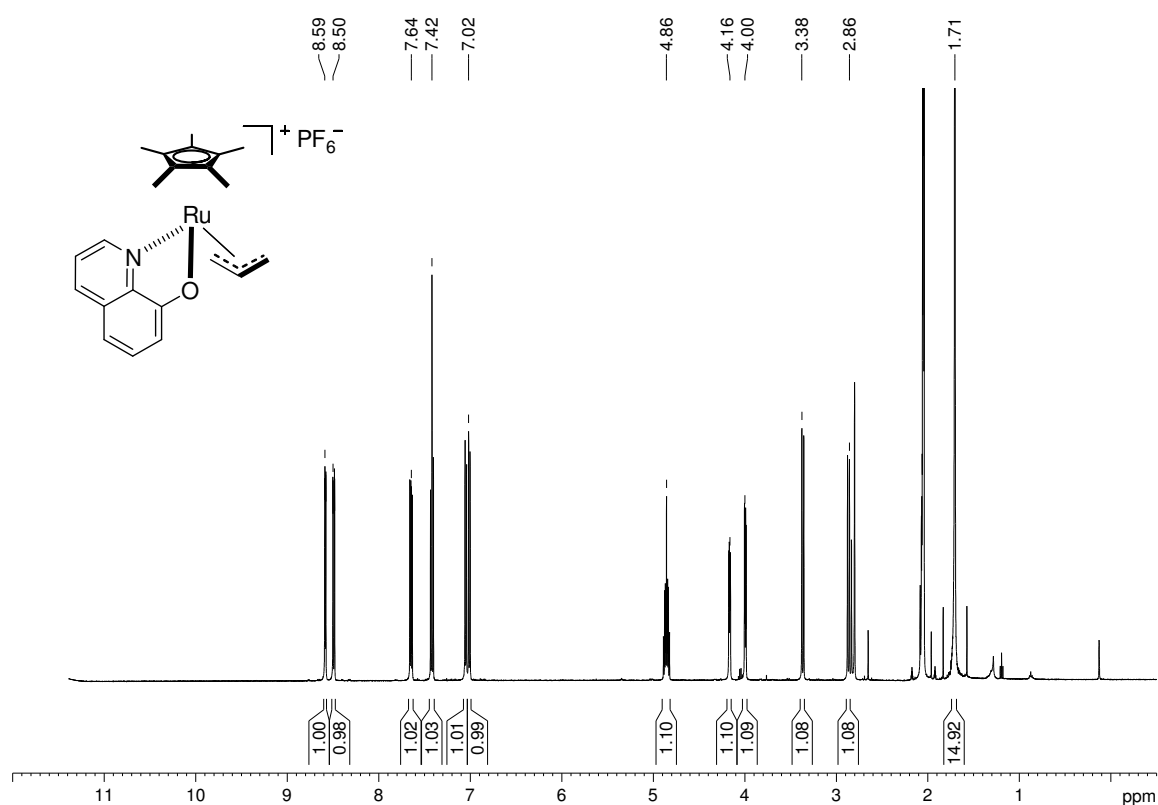


Abbildung D.22. ¹H-NMR-Spektrum (500 MHz) von **153** in Aceton-D₆.

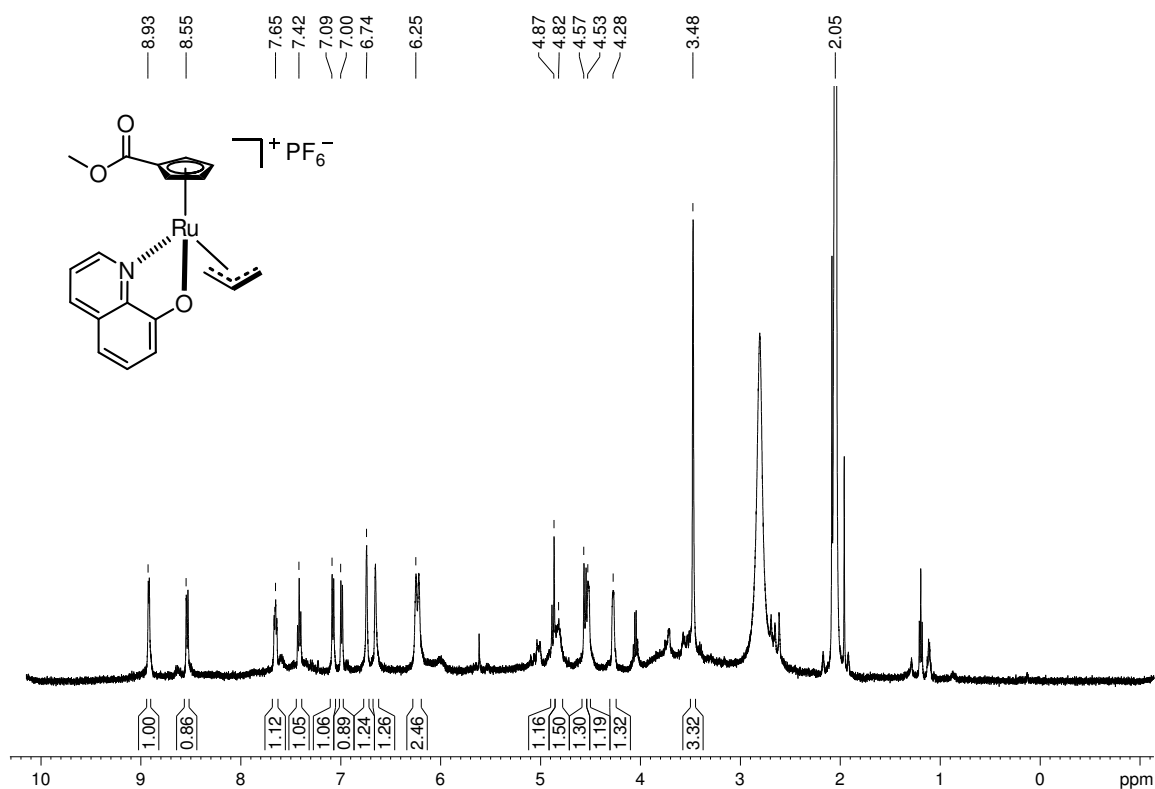
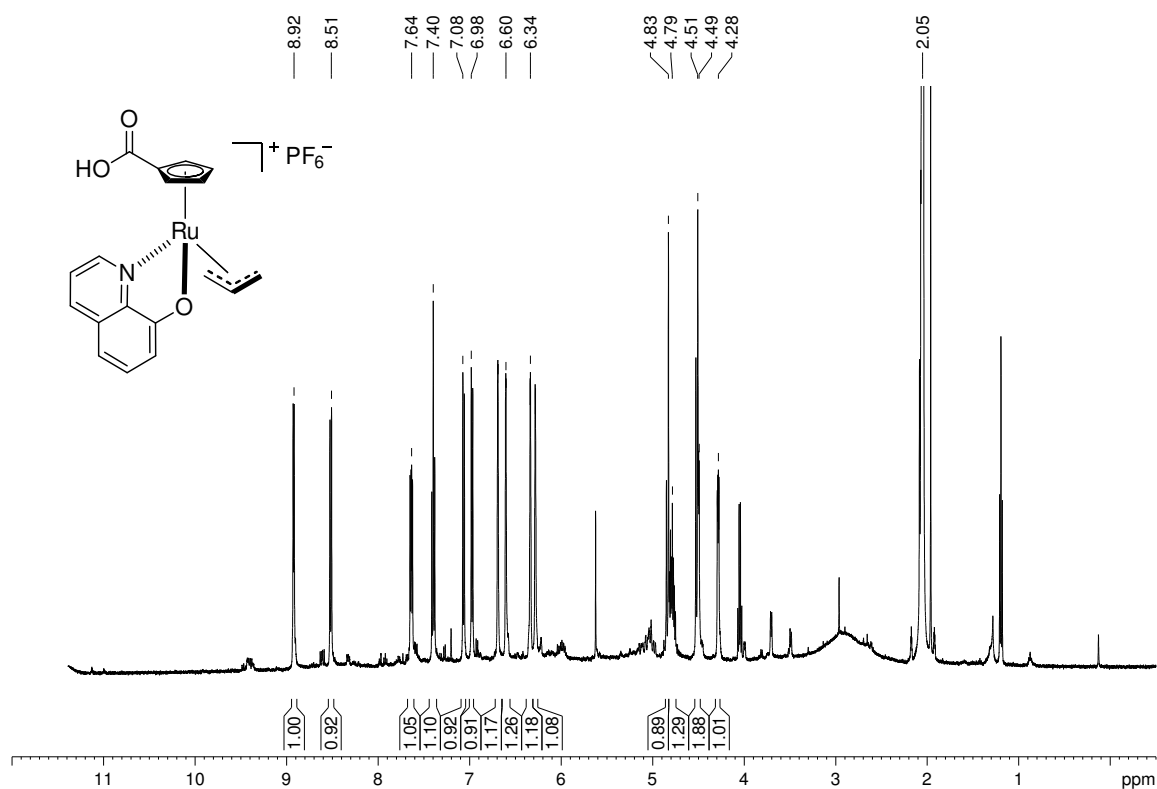
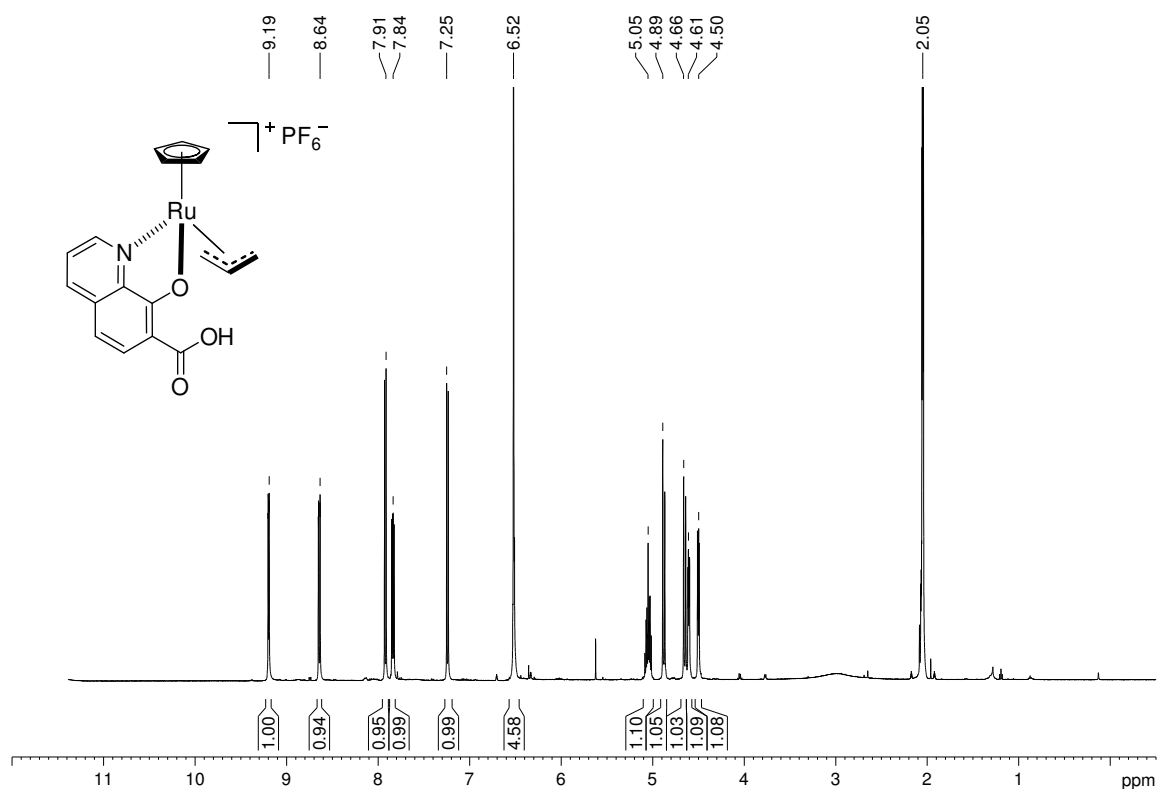


Abbildung D.23. ¹H-NMR-Spektrum (500 MHz) von **154** in Aceton-D₆.

Abbildung D.24. ¹H-NMR-Spektrum (500 MHz) von **155** in Aceton-D₆.Abbildung D.25. ¹H-NMR-Spektrum (500 MHz) von **170** in Aceton-D₆.

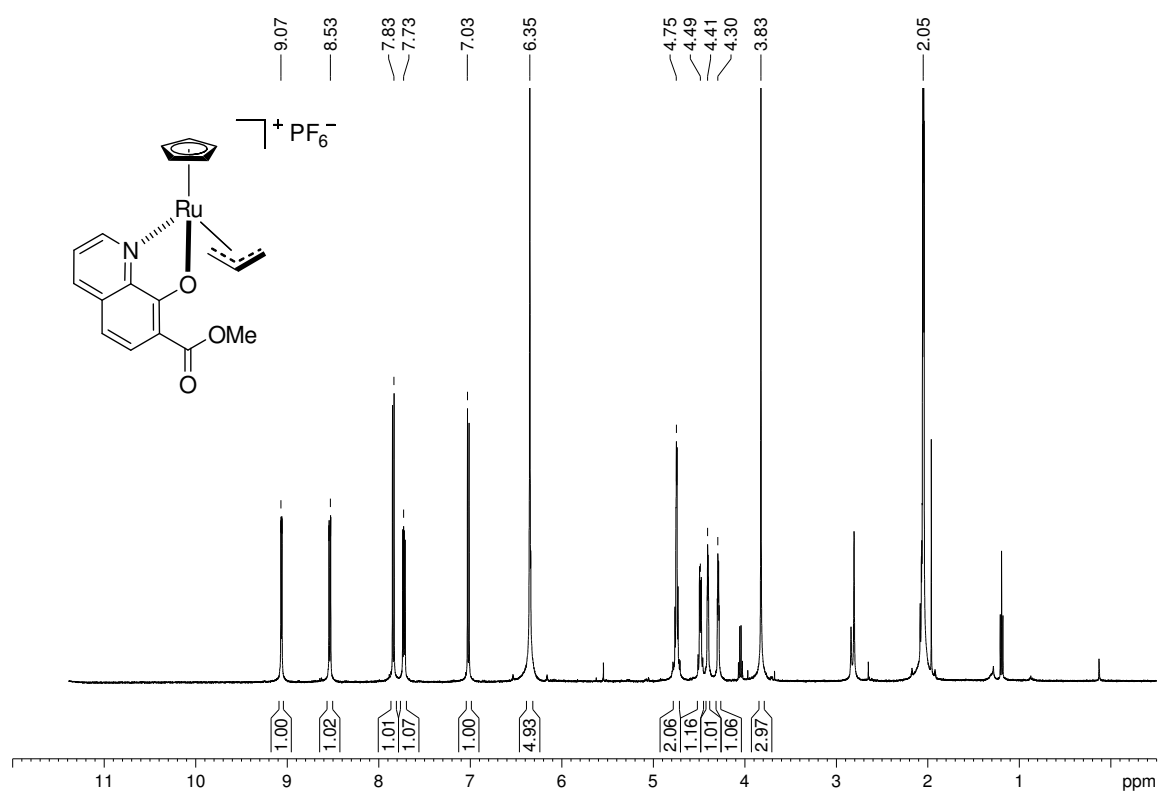


Abbildung D.26. ^1H -NMR-Spektrum (500 MHz) von **171** in Aceton- D_6 .

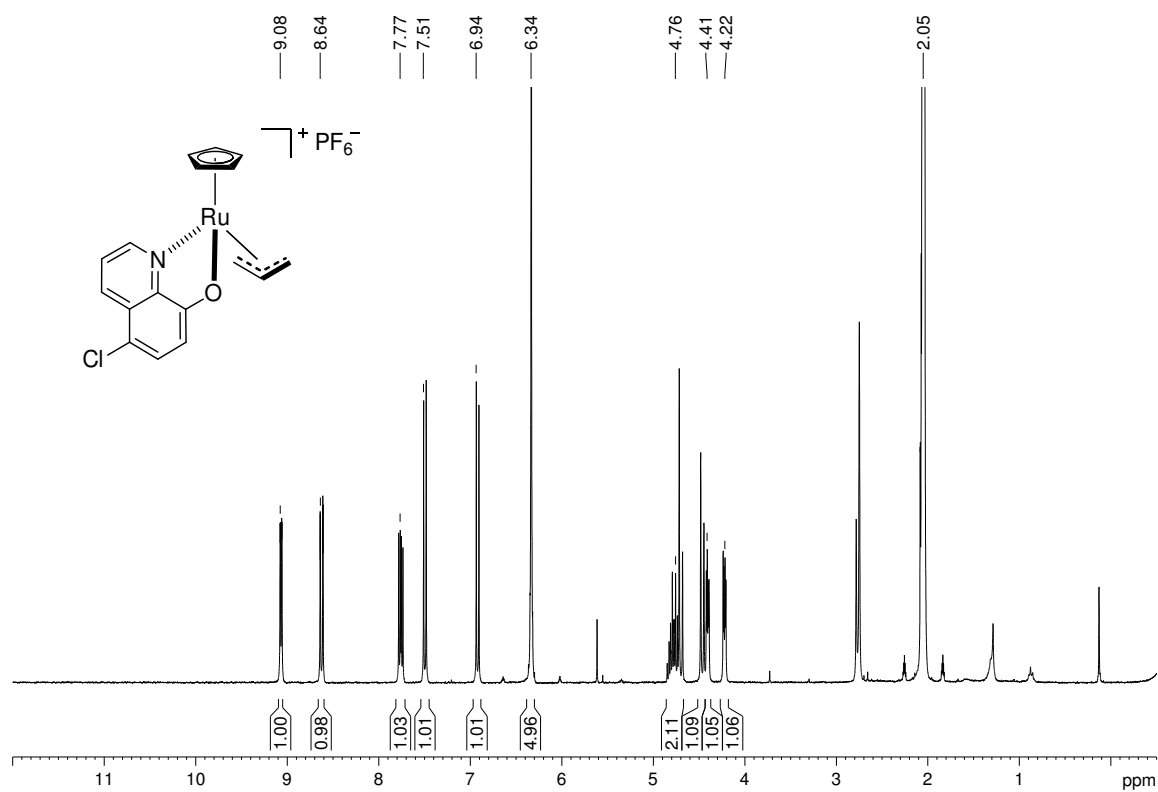
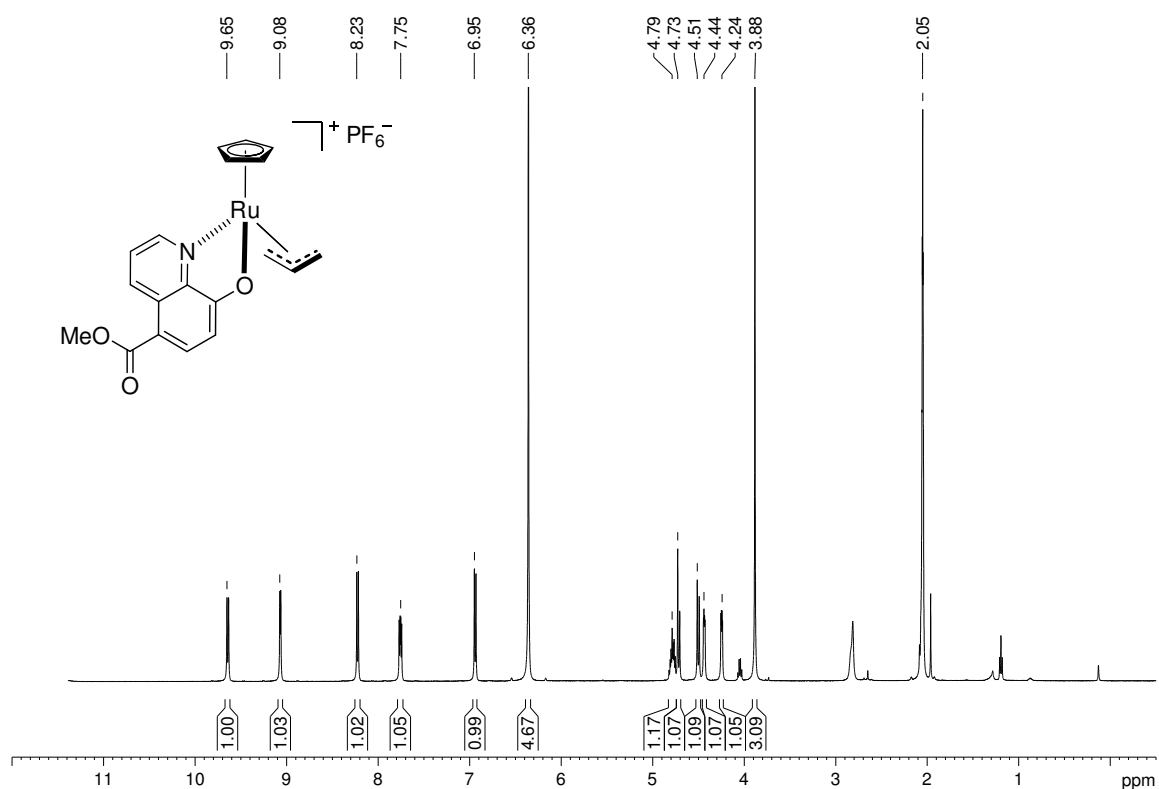
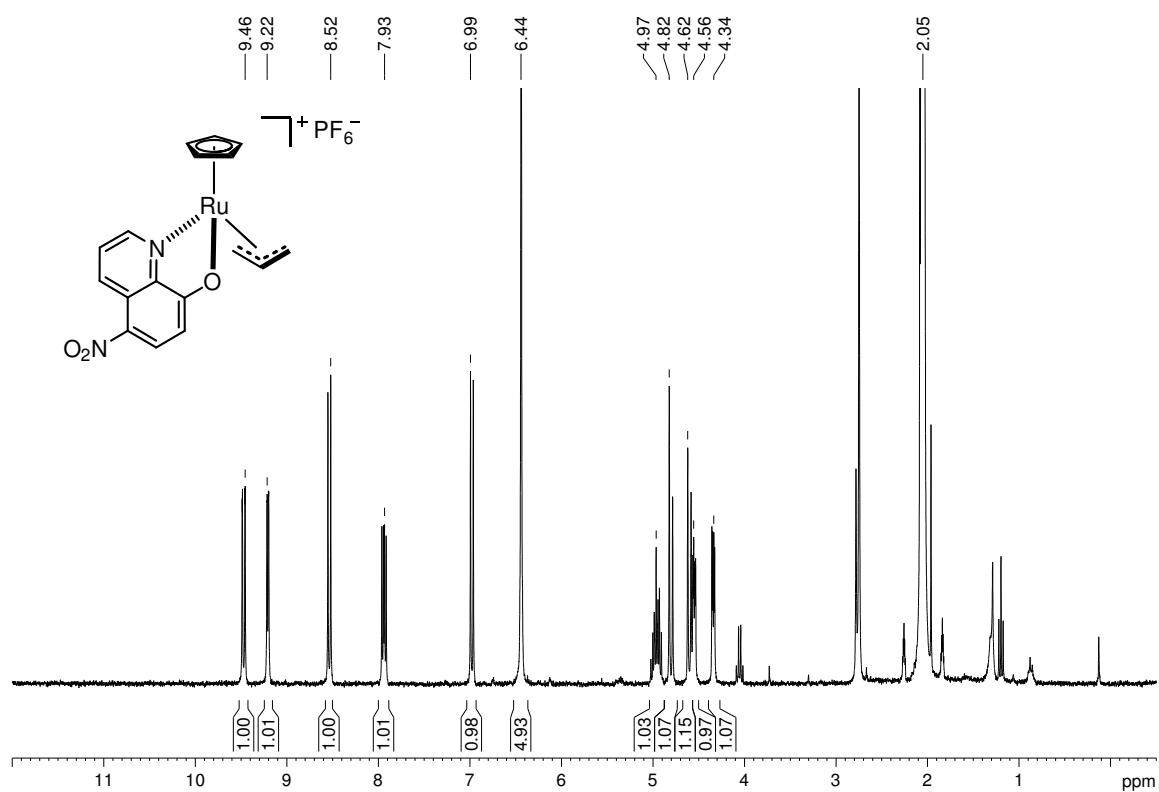
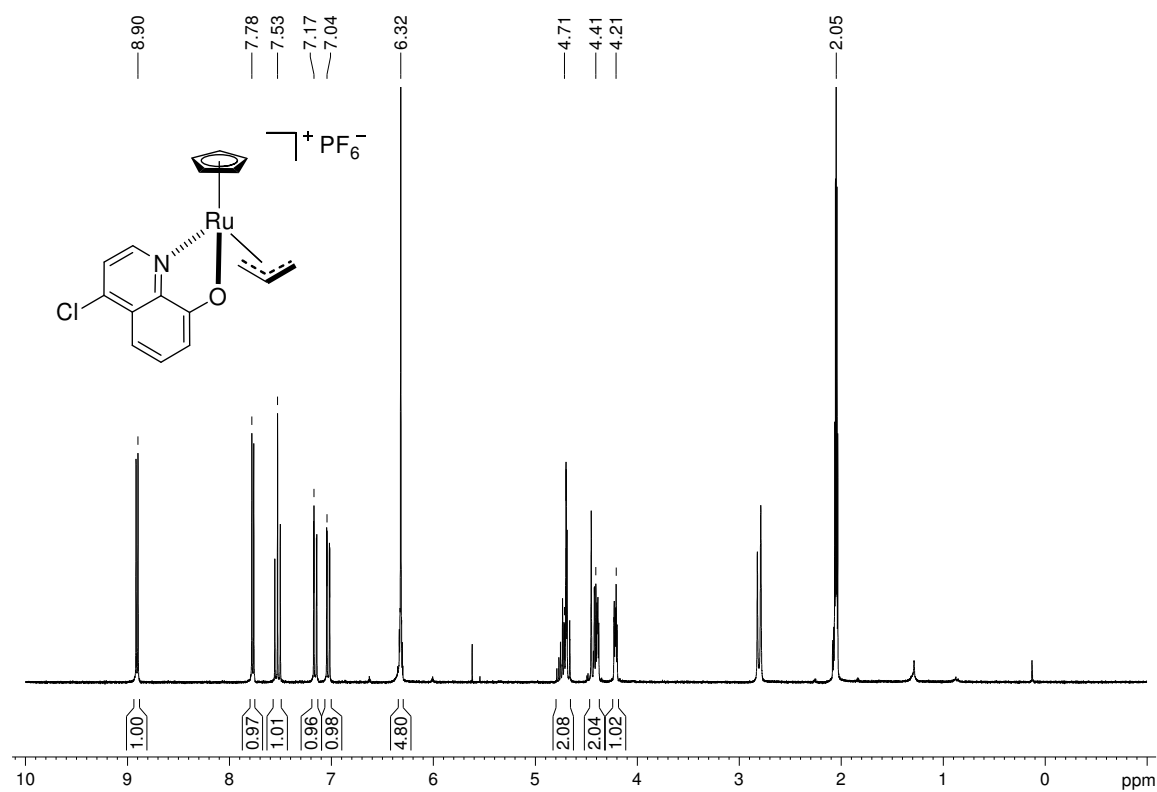
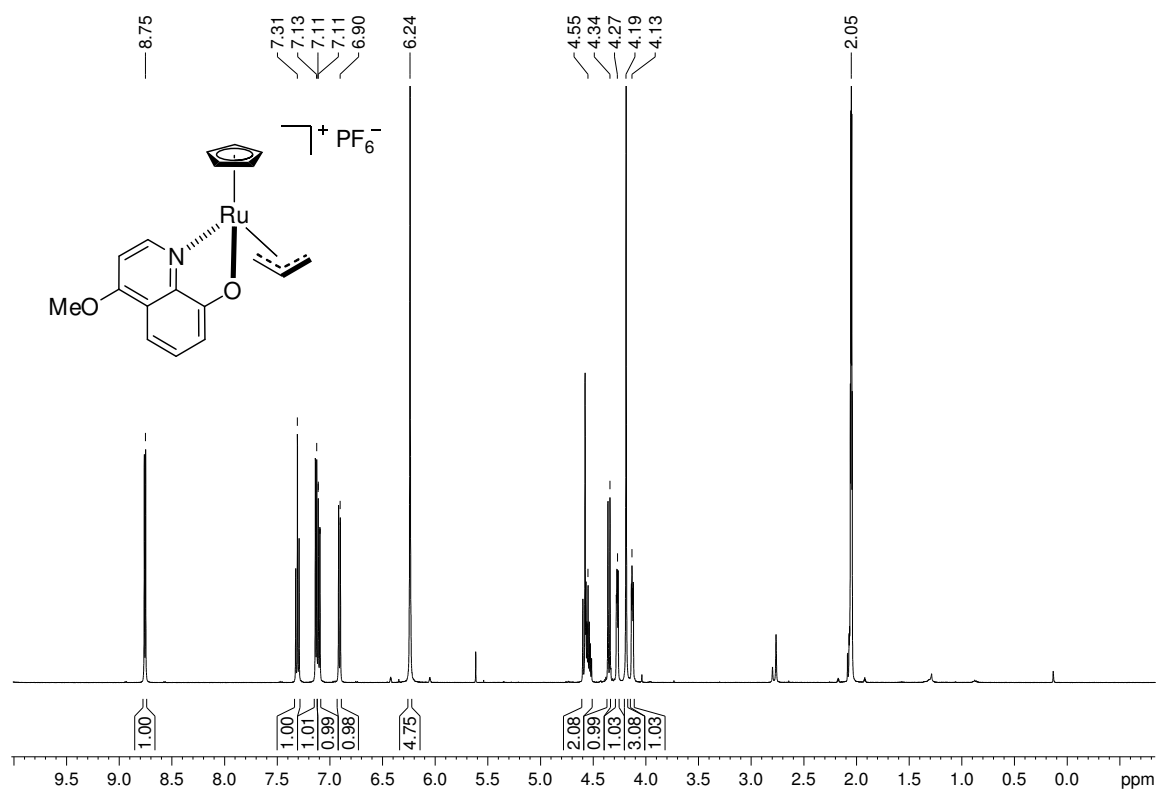


Abbildung D.27. ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz) von **176** in Aceton- D_6 .

Abbildung D.28. ^1H -NMR-Spektrum (500 MHz) von **177** in Aceton-D_6 .Abbildung D.29. ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz) von **178** in Aceton-D_6 .



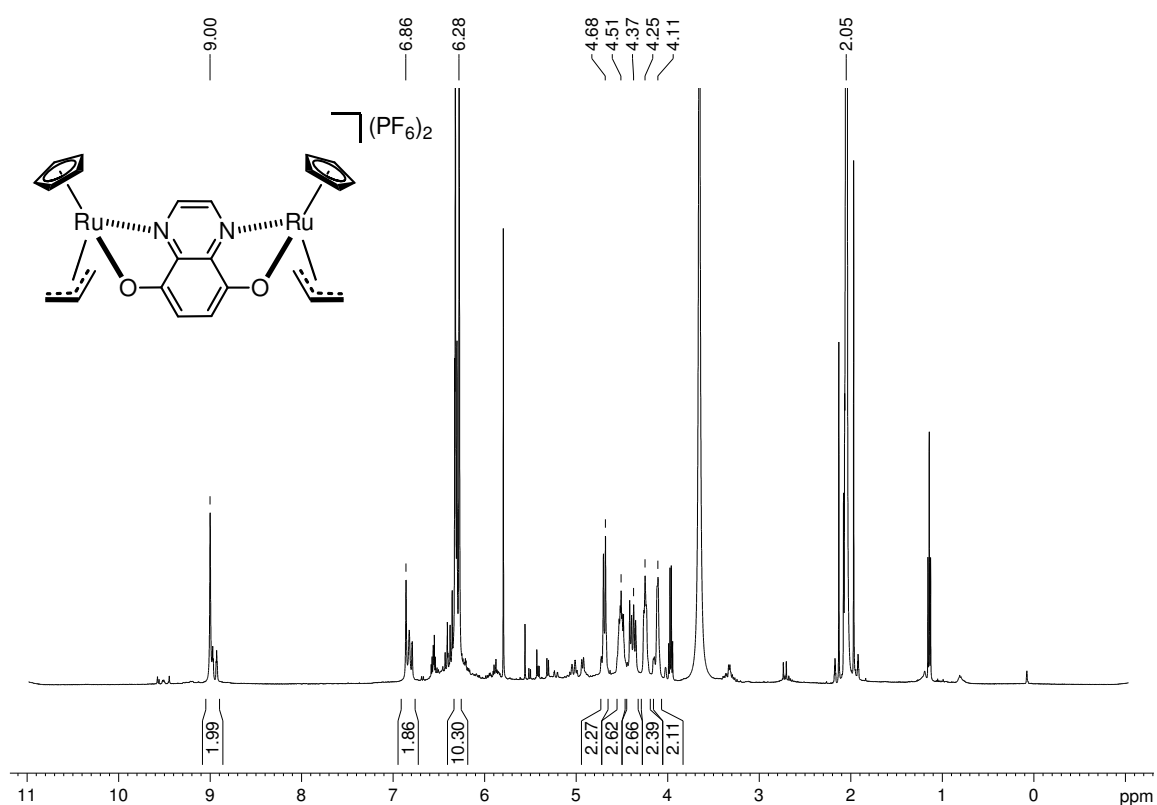


Abbildung D.32. ^1H -NMR-Spektrum (500 MHz) von **206** in Aceton-D_6 bei 193 K.

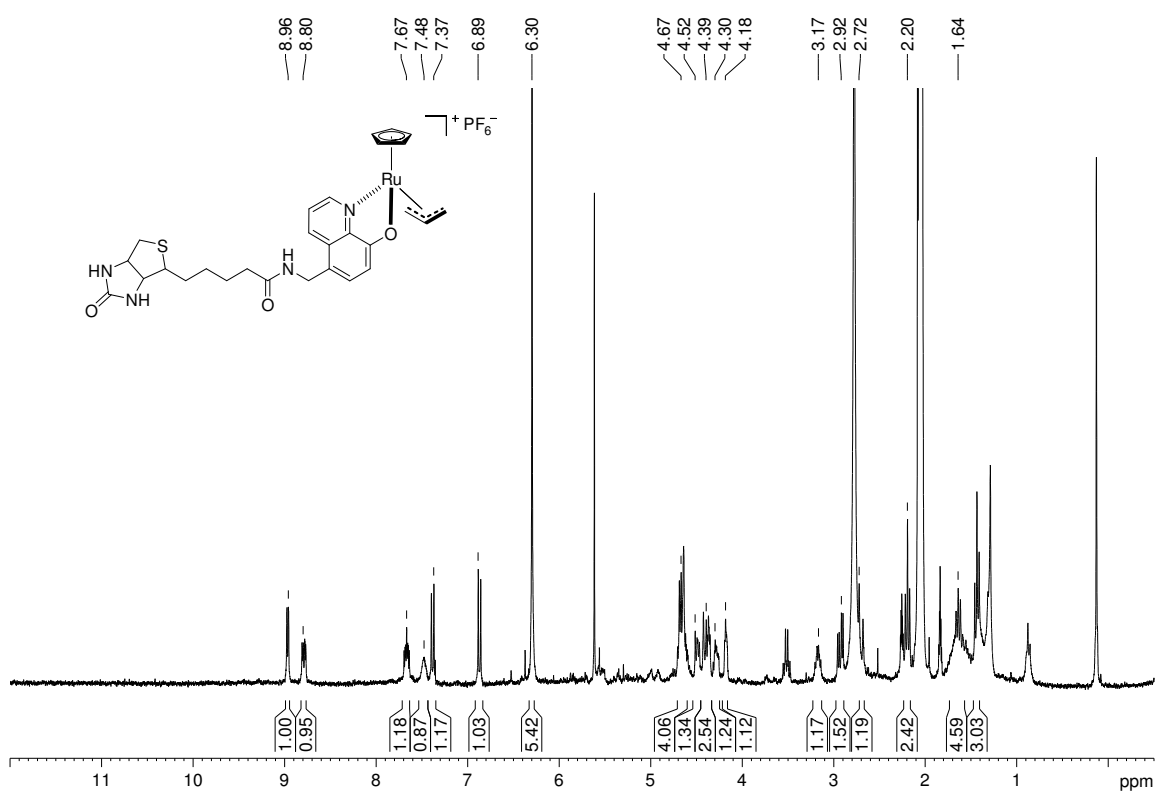


Abbildung D.33. ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz) von **227** in Aceton-D_6 .

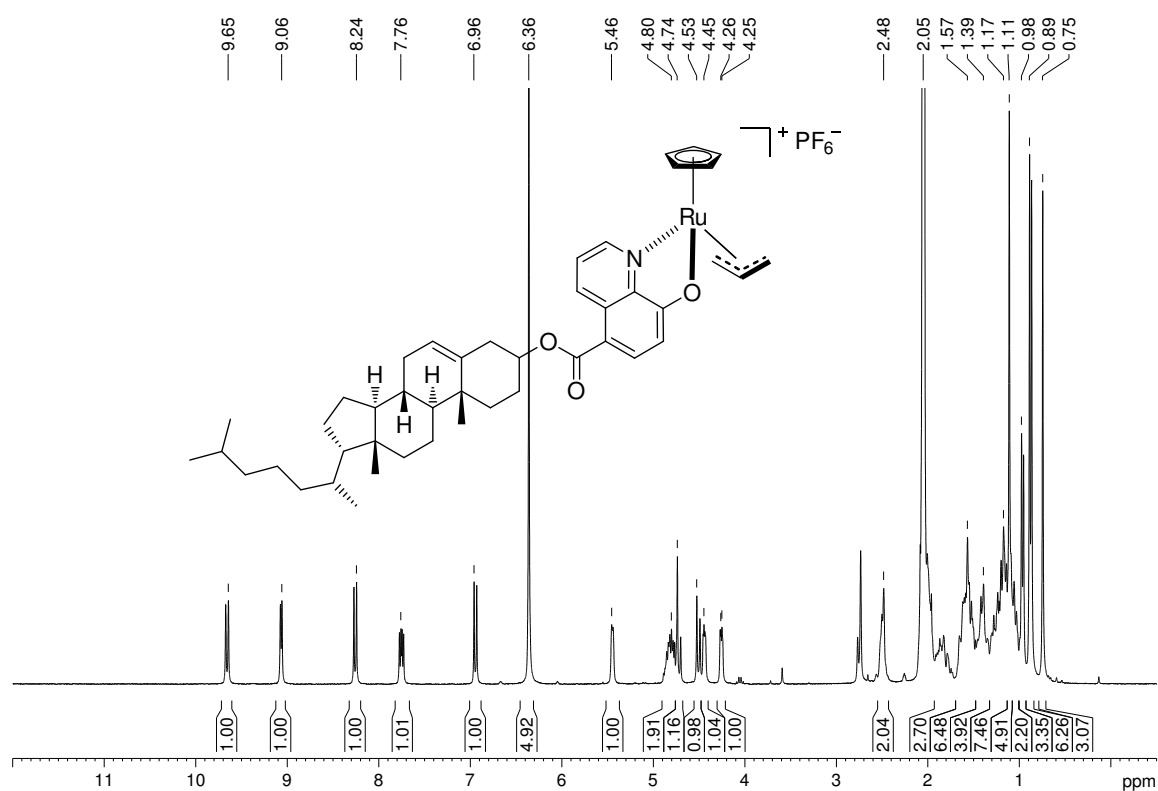


Abbildung D.34. ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz) von **228** in Aceton-D₆.

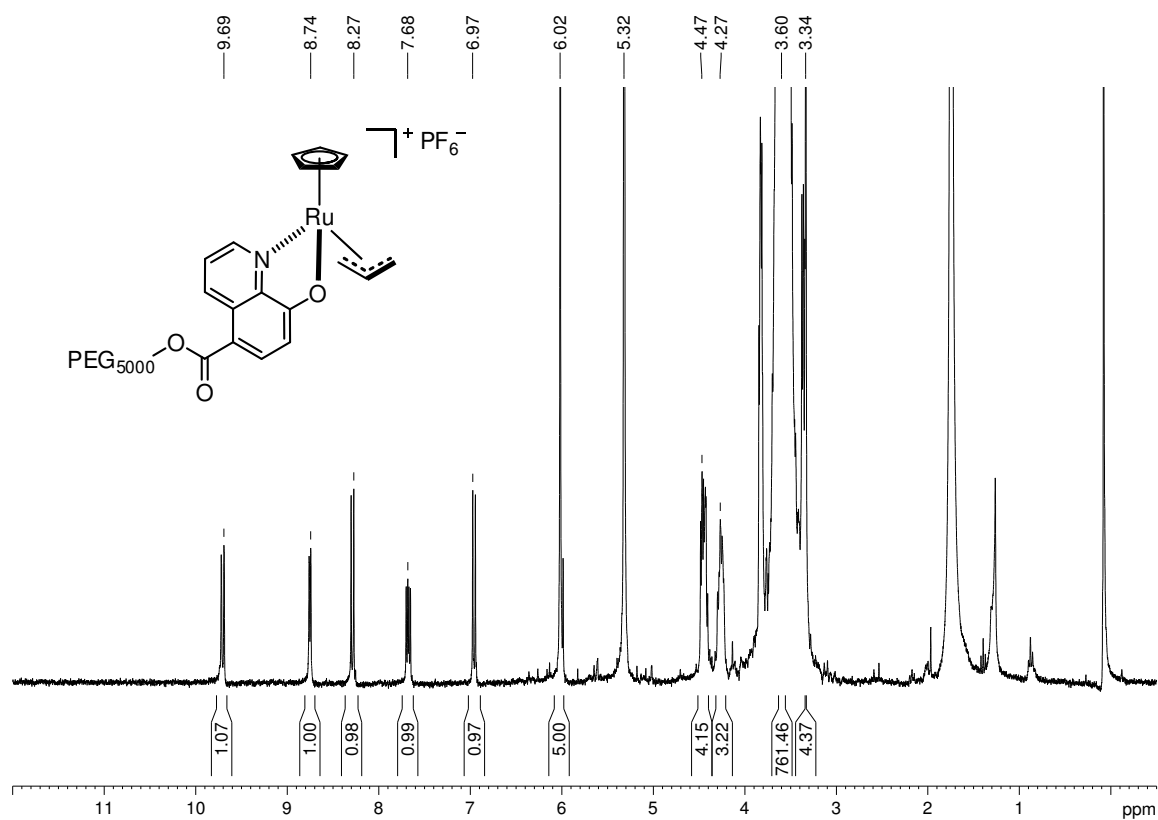
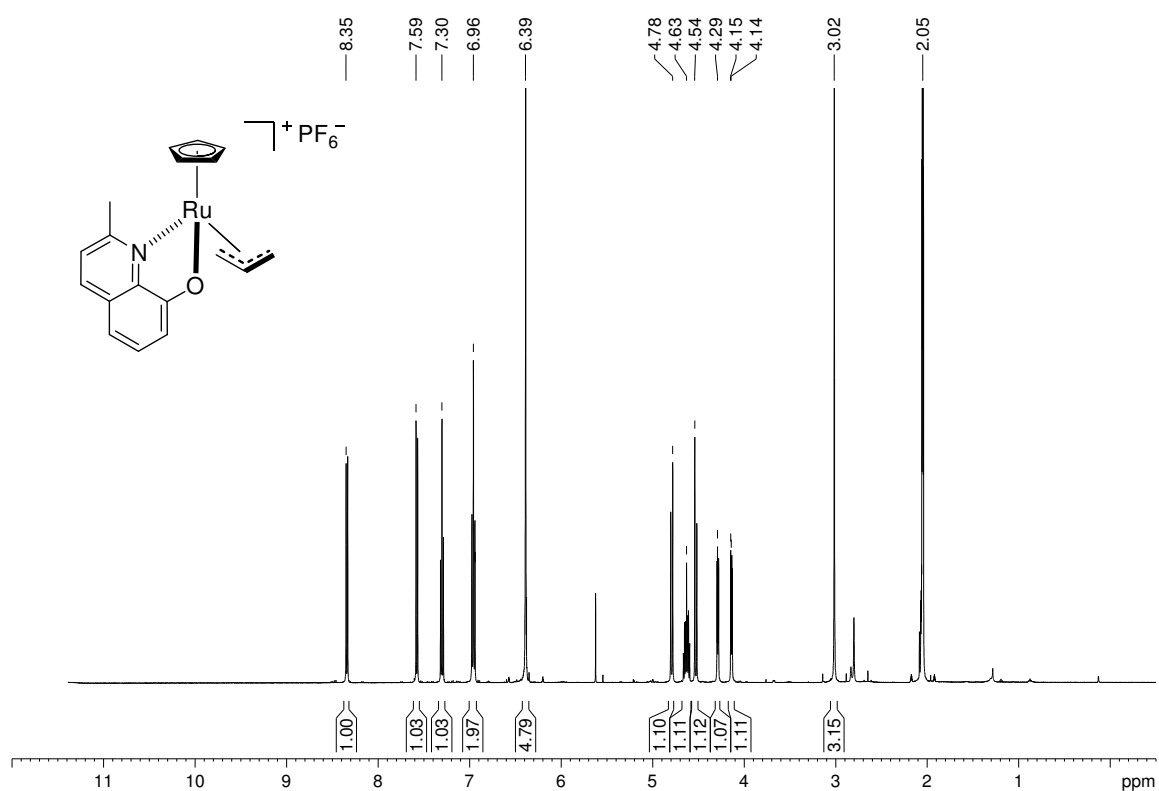
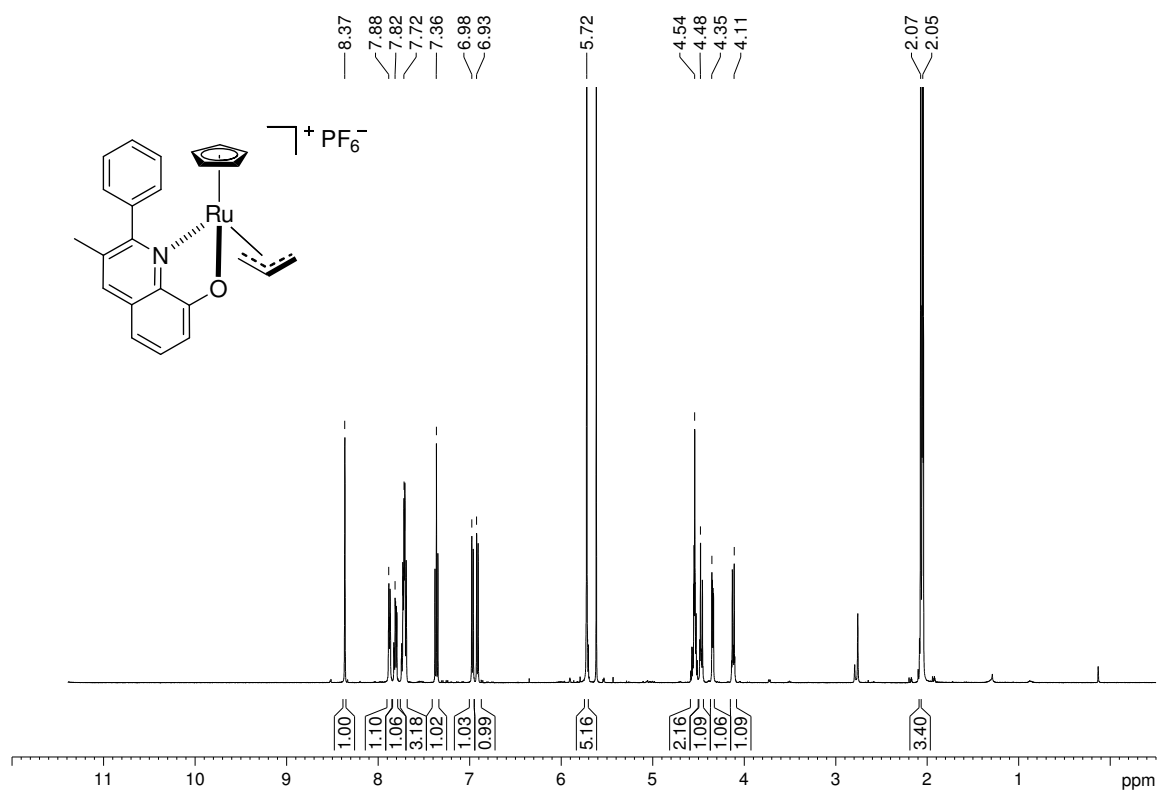


Abbildung D.35. ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz) von **231** in DCM-D₂.

Abbildung D.36. ^1H -NMR-Spektrum (500 MHz) von **247** in Aceton-D_6 .Abbildung D.37. ^1H -NMR-Spektrum (500 MHz) von **248** in Aceton-D_6 .

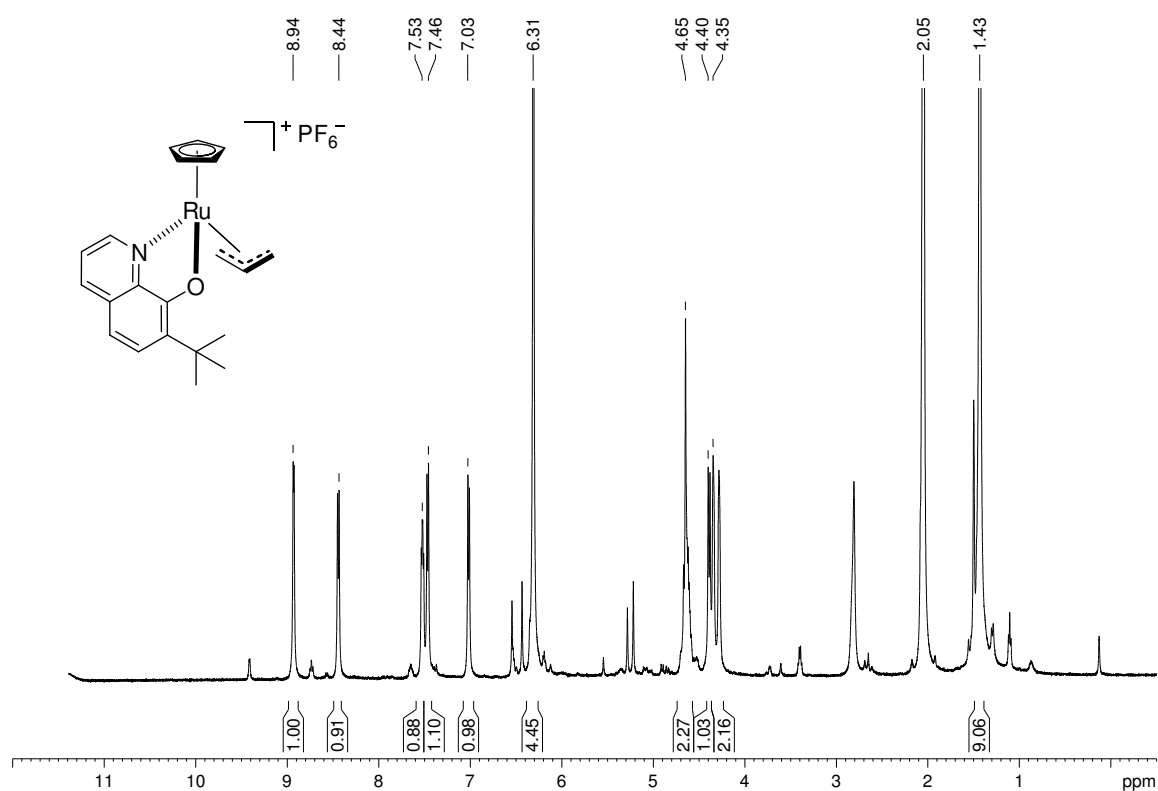


Abbildung D.38. ^1H -NMR-Spektrum (500 MHz) von **249** in Aceton-D_6 .

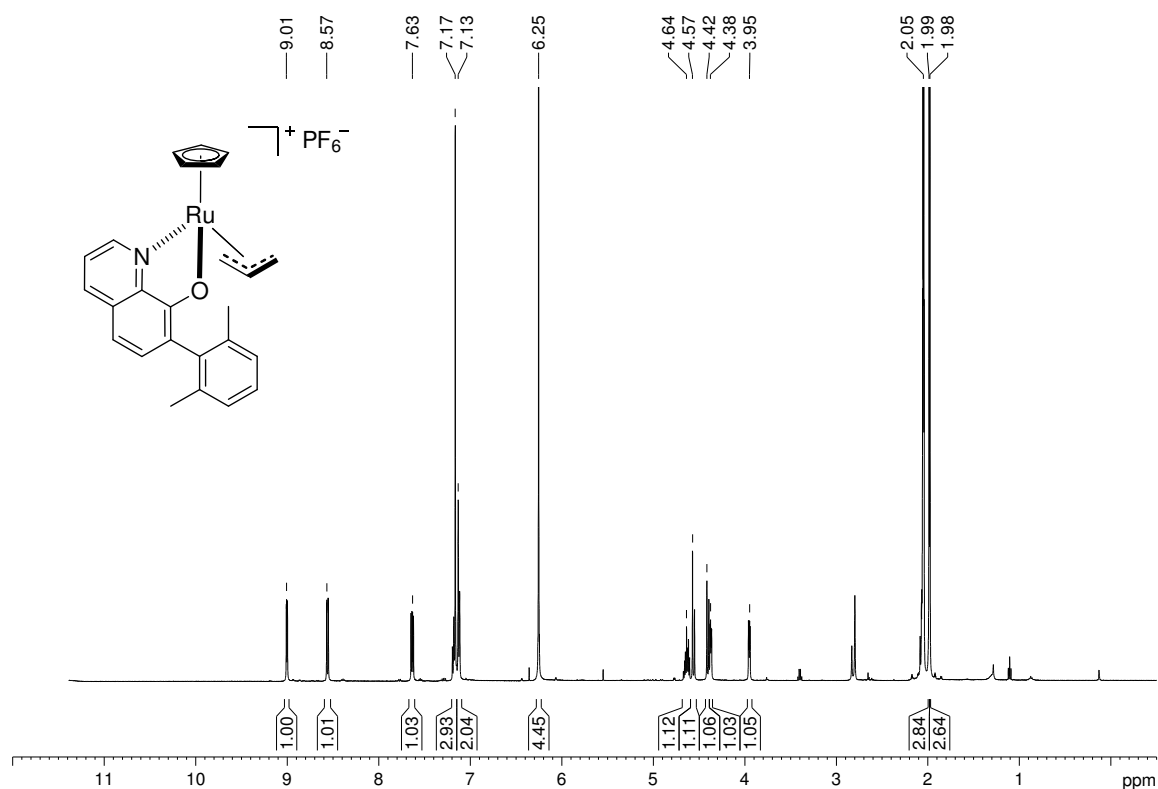
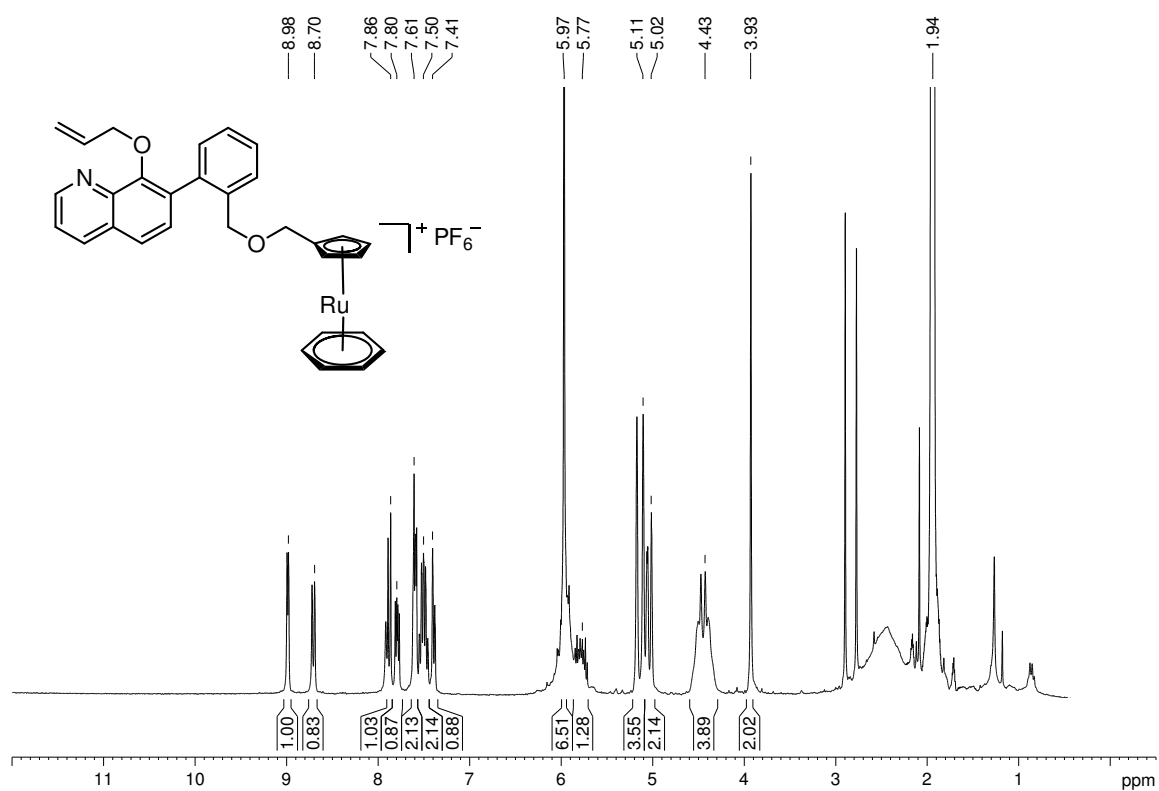
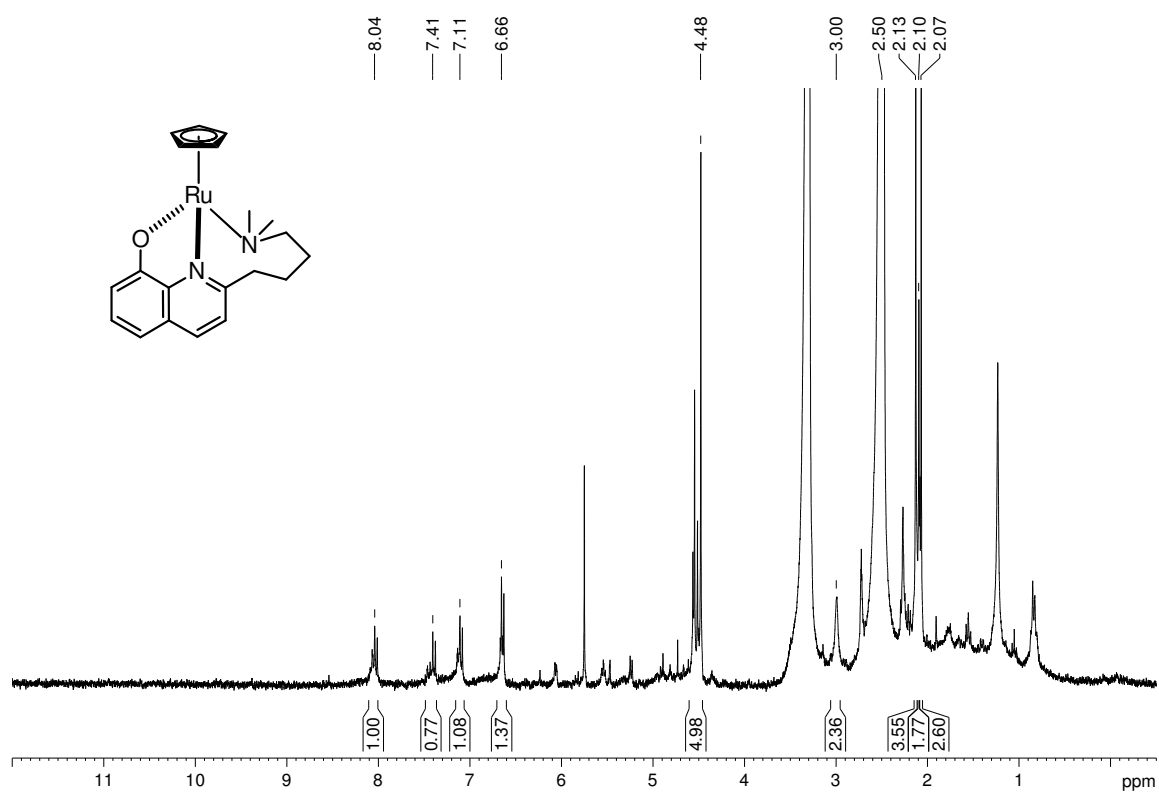


Abbildung D.39. ^1H -NMR-Spektrum (500 MHz) von **250** in Aceton-D_6 .

Abbildung D.40. ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz) von **268** in Acetonitril-D₃.Abbildung D.41. ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz) von **279** in DMSO-D₆.

D.5. Wissenschaftlicher Werdegang

Persönliche Daten

Name Timo Völker
 Geburtsdatum/-ort 18. Juni 1987 in Kassel

Hochschulausbildung

- 02/2014 **Promotion**, Philipps-Universität Marburg
 – 12/2017 Titel: Metallkatalysierte chemische Aktivierung für medizinische und biologische Anwendungen
 Betreuer: Prof. Dr. Eric Meggers

- 09/2016 **Forschungsaufenthalt**, CiQUS/USC Santiago de Compostela, Spanien
 – 02/2017 Titel: Aktivierungsstrategien bioorthogonaler Metallkatalysatoren
 Betreuer: Prof. Dr. José L. Mascareñas

- 04/2013 **Masterarbeit**, Philipps-Universität Marburg
 – 11/2013 Titel: Entwicklung von Rutheniumkomplexen zur bioorthogonalen Katalyse in menschlichen Zellen
 Betreuer: Prof. Dr. Eric Meggers

- 10/2010 **Masterstudium** der Chemie, Philipps-Universität Marburg
 – 01/2014 Schwerpunkt: Organische Synthese, Biochemie

- 10/2010 **Forschungsaufenthalt**, Imperial College London, England
 – 03/2011 Titel: Bioorthogonale Markermoleküle für die Proteomik
 Betreuer: Prof. Dr. Edward Tate

- 03/2010 **Bachelorarbeit**, Philipps-Universität Marburg
 – 05/2010 Titel: Pyridonalanin für die Foldonsynthese
 Betreuer: Prof. Dr. Armin Geyer

- 10/2007 **Bachelorstudium** der Chemie, Philipps-Universität Marburg
 – 09/2010

D.6. Erklärung

An die/den
Vorsitzende(n) des Promotionsausschusses
Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg
Hans-Meerwein-Straße
35032 Marburg

E r k l ä r u n g

gemäß § 10 Absatz 1 der Promotionsordnung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen
Fachbereiche und des Medizinischen Fachbereichs für seine
mathematisch-naturwissenschaftlichen Fächer der Philipps-Universität Marburg vom
15.07.2009

Ich erkläre, dass eine Promotion noch an keiner anderen Hochschule als der Philipps-Universität Marburg versucht wurde und versichere, dass ich meine vorgelegte Dissertation mit dem Titel

*Metallkatalysierte chemische Aktivierung
für medizinische und biologische Anwendungen*

selbst und ohne fremde Hilfe verfasst, nicht andere als die in ihr angegebenen Quellen oder Hilfsmittel benutzt, alle vollständig oder sinngemäß übernommenen Zitate als solche gekennzeichnet sowie die Dissertation in der vorliegenden oder ähnlichen Form noch bei keiner anderen in- oder ausländischen Hochschule anlässlich eines Promotionsgesuchs oder zu anderen Prüfungszwecken eingereicht habe.

Frankfurt am Main, den 11. Dezember 2017

Timo Völker